

Immunologischer Status bei HIV-Erstdiagnose in Abhängigkeit der
testenden Einrichtung – eine multizentrische Kohortenstudie

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Markus Sellmann

geboren am 23.01.1991 in Mühlhausen

Gutachter (*akademischer Grad, Vor- und Nachname sowie Wirkungsort*)

1. Prof. Dr. Mathias Pletz, Jena

2. Prof. Dr. Marie von Lilienfeld-Toal, Jena

3. Prof. Dr. Christoph Stephan, Frankfurt

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.03.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Zusammenfassung.....	6
1. Einleitung.....	8
1.1 Geschichte der Erkrankung AIDS.....	8
1.2 Übertragungswege.....	8
1.3 Epidemiologie.....	9
1.4 Krankheitsverlauf.....	10
1.5 Aufbau des HI-Virus.....	11
1.6 Aktuelle Epidemiologie in Deutschland.....	13
1.7 Diagnosezeitpunkt.....	15
1.8 Testdurchführende Einrichtung.....	16
2. Ziele der Arbeit.....	17
3. Methodik.....	18
3.1 Studiendesign.....	18
3.2 Demografische Patientendaten.....	19
3.3 HIV-spezifische Daten.....	20
3.4 Zusätzliche Variablen.....	20
3.5 Patientenkollektiv.....	21
3.6 Methoden.....	22
4. Ergebnisse.....	23
4.1 Studienkollektiv.....	23
4.2 CD4-Zellzahlen.....	27
4.3 Viruslast.....	31
4.4 Testindikation.....	34
4.4.1 CD4-Zellzahl.....	34
4.4.2 Testdurchführende Einrichtung.....	35
4.4.3 Ostdeutschland/München.....	36
4.5 Late presenter.....	37
4.6 AIDS-definierende Erkrankungen.....	37
4.7 Risikogruppe MSM.....	39
4.7.1 CD4-Wert.....	39

4.7.2 Testende Einrichtung	40
4.7.3 Testindikation	41
5. Diskussion	42
5.1 Datensatz im Vergleich mit RKI-Daten	42
5.1.1 Geschlechterverteilung	44
5.1.2 Altersverteilung	44
5.1.3 CD4-Werte.....	45
5.1.4 Testende Einrichtung.....	45
5.2 Limitationen	48
6. Schlussfolgerungen	50
7. Literatur- und Quellenverzeichnis	51
Anhang	57

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI:	95%-Konfidenzintervall, Maß für die Schätzgenauigkeit der wahren Parameterlage
Abb.:	Abbildung
AIDS:	acquired Immune Deficiency Syndrome; erworbenes Immunschwäche-Syndrom
ART:	antiretrovirale Therapie
CD4-Zellen:	T-Zellen, die einen CD4-Rezeptor (=cluster of differentiation 4) auf ihrer Oberfläche exprimieren. Anzahl verringert sich langfristig im natürlichen Verlauf der HIV-Infektion.
CD4-Zellzahl:	Laborparameter. Einheit: Zellen/ μ l
CITC:	client-initiated testing and counselling
eCRF:	elektronisches Case Report Form; elektronischer Datenerhebungsbogen für Studien
etc.:	et cetera
GKV:	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV:	Humanes Immunschwäche Virus
ivD:	Konsumenten intravenös verabreichter Drogen; Risikogruppe für HIV-Infektionen
k.A.:	keine Angabe
KEM:	Kryo-Elektronenmikroskop
MSM:	Männer, die mit Männern Sex haben; Risikogruppe für HIV-Infektionen
PITC:	provider-initiated testing and counselling; durch den Behandler initiierte HIV-Testung und Beratung
PrEP:	Präexpositionsprophylaxe, medikamentöse HIV-Prevention für Risikogruppen
RKI:	Robert Koch Institut
RNA:	Ribonukleinsäure
SIV:	Simian Immunodeficiency Virus
STI:	Sexually Transmitted Infection, sexuell übertragbare Erkrankung
Viruslast:	Laborparameter. Einheit RNA-Kopien/ml
z.B.:	zum Beispiel

Zusammenfassung

Hintergrund: Nach Angaben des RKI betreffen 30% aller HIV-Erstdiagnosen in Deutschland „late presenter“ mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l. Die späte Diagnose und der späte Therapiebeginn gehen mit einer deutlich schlechteren Prognose für die betroffenen Patienten einher. Aus der klinischen Routine ergibt sich die Hypothese, dass die CD4-Zellzahl bei Erstdiagnose in einem Krankenhaus niedriger und das Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen wahrscheinlicher ist als nach Testung in Einrichtungen außerhalb einer Klinik.

Fragestellung und Ziele: Die vorliegende Studie wertet anhand von Laborparametern den immunologischen Status von HIV-Patienten bei Erstdiagnose im Jahr 2014 aus. Es wird untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen testdurchführender Einrichtung bei Erstdiagnose (Krankenhäuser, ambulante Haus- und Fachärzte, AIDS-Hilfen, Gesundheitsämter, Blutspendedienste) und dem immunologischen Status besteht. Des Weiteren überprüft die Studie, ob es regionale Differenzen hinsichtlich testdurchführender Einrichtung und immunologischem Status in Deutschland gibt.

Methodik: In dieser multi-zentrischen, retrospektiven Kohortenstudie wurden 239 Patienten aus allen ostdeutschen Bundesländern außer Berlin mit HIV-Erstdiagnosen aus dem Jahr 2014 im Hinblick auf testende Einrichtung und klinische Parameter (u.a. HIV-Viruslast, CD4-Zellzahl und AIDS definierende Erkrankungen bei Diagnosestellung) sowie regionale Differenzen (u.a. Testindikation und Risikoprofil) ausgewertet. Die Daten wurden mit 50 Patienten aus 3 Münchner HIV-Schwerpunktpraxen verglichen. Es erfolgten Vergleiche/Subgruppenanalysen für ambulante und stationäre Einrichtungen, Vergleiche zwischen unterschiedlichen ambulanten Einrichtungen, sowie die Stratifizierung nach Testindikation und nach Risikoprofil.

Ergebnisse und Diskussion: 89 (31%) der Diagnosen wurden in der Klinik gestellt, gefolgt vom Gesundheitsamt mit 53 (18%). In je 16% erfolgte die Diagnosestellung durch den Hausarzt bzw. ambulanten Facharzt. Nur 9 Diagnosen (3%) erfolgten nach einem Test durch die AIDS-Hilfe. Der CD4-Wert lag bei im Krankenhaus getesteten Patienten durchschnittlich bei 340/ μ l, während Patienten, die beim Hausarzt getestet wurden, höhere CD4-Werte bei Diagnosestellung aufwiesen (Hausarzt: 402/ μ l,

ambulanter Facharzt: 435/ μ l, AIDS-Hilfe: 585/ μ l, Gesundheitsamt 499/ μ l). HIV-Teste in den ostdeutschen Bundesländern waren mit im Mittel niedrigeren CD4-Zellen bei Diagnosestellung assoziiert, als Tests in Münchener HIV-Schwerpunktpraxen (405 vs. 494/ μ l; $p=0,03$). HIV-Teste, die im Krankenhaus veranlasst wurden, sind im Mittel mit niedrigeren CD4-Zellen bei Diagnosestellung assoziiert, als Tests im ambulanten Bereich (340 vs. 456/ μ l; $p=0,003$).

Die vorliegende Studie weist auf testeinrichtungsabhängige Differenzen bezüglich des immunologischen Status und der Häufung von AIDS bei Erstdiagnose hin. Allerdings ergeben sich Limitationen durch die unterschiedliche Fallzahl der Subgruppen und es ist aufgrund der wenigen westdeutschen Zentren keine Aussage über Westdeutschland bzw. ein Ost-Westvergleich möglich.

Schlussfolgerungen: Um HIV-Infizierte in den ostdeutschen Bundesländern frühzeitig (d.h. mit CD4 >500/ μ l) durch einen Test zu erreichen, sollte das Testangebot im ambulanten Bereich ausgebaut werden. Dazu könnte neben einem strukturierten Testangebot in der niedergelassenen Praxis – z.B. im Rahmen des Gesundheitschecks-35 – auch ein erweitertes Testangebot durch die AIDS-Hilfe gehören, da hier im Rahmen Studienprojektes mit durchschnittlich 585 CD4-Zellen/ μ l die frühzeitigsten Diagnosen mit einer entsprechend guten Langzeitprognose gefunden wurden. Die AIDS-Hilfe hat jedoch in unserem Studienkollektiv nur 3% der diagnostisch relevanten HIV-Teste veranlasst.

1. Einleitung

1.1 Geschichte der Erkrankung AIDS

Anfang der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde eine Häufung von seltenen Erkrankungen wie dem Kaposi-Sarkom und Pneumonien, welche durch *Pneumocystis jirovecii* ausgelöst wurden, beschrieben (Masur et al. 1981), die beide in Zusammenhang mit einem stark geschwächten Immunsystem stehen. Weitere Beobachtungen waren das Vorkommen von Candidose und ein Absinken der absoluten CD4-Zellzahl (Gottlieb et al. 1981). Das ursprünglich zugrundeliegende Patientenprofil war vorrangig männlich und homosexuell. Da das Syndrom allerdings auch bei Hämophilen auftrat, wurde schließlich eine virale Ursache diskutiert (Marx 1982).

1983 wurde durch Luc Montagnier und Françoise Barré-Sinoussi HIV-1 als Ursache entdeckt, wofür sie 2008 den Nobelpreis für Medizin erhielten. 1986 wurde erstmals HIV-2 in Westafrika isoliert (Clavel et al. 1986).

1.2 Übertragungswege

Der Hauptweg für die Verbreitung des HI-Virus ist ungeschützter Geschlechtsverkehr. Das genaue Risiko pro Kontakt ist dabei abhängig von der Art des sexuellen Kontaktes sowie der Infektiosität des Partners. Das Risiko einer Übertragung von der Mutter auf das Kind liegt ohne weitere Prophylaxemaßnahmen bei 15-25%. Die Übertragungswahrscheinlichkeit bei gemeinsam genutzten Spritzen von Drogenabhängigen liegt bei ca. 1:150. Das Übertragungsrisiko bei Transfusion von infektiösem Blut liegt nahe 100% (Marcus 2000).

Allerdings ist die Gefahr der Übertragung durch Bluttransfusionen in Deutschland seit der routinemäßigen Überprüfung auf HIV-Antikörper und HIV-RNA zu vernachlässigen. Die orale Virusübertragung ist bei Aufnahme von infektiösen Körperflüssigkeiten wie Blut oder Samenflüssigkeit möglich – insbesondere wenn gleichzeitig Verletzungen der Schleimhaut vorliegen. Andere orale Interaktionen wie Speichelaustausch beim Küssen, die Aufnahme ausgehusteter Aerosole oder Zahnbehandlungen sind aufgrund der

Hypotonizität des Speichels ohne erkennbares Übertragungsrisiko (Baron et al. 2000). In einer prospektiven Studie konnte bei Kontakt gesunder Haut mit Blut, Speichel oder Urin von HIV-positiven Patienten keine Neuinfektion festgestellt werden (Henderson et al. 1990). Auch eine Übertragung durch Insekten konnte nicht beobachtet werden (Castro et al. 1988).

1.3 Epidemiologie

Es wird angenommen, dass sich das HI-Virus aus dem Simian Immunodeficiency Virus (SIV) entwickelt hat (Worobey et al. 2008). Die erste nachweisbare HIV-positive Probe stammt aus dem Jahr 1959 aus der Region um Kinshasa (Zhu et al. 1998).

Genanalysen zeigen, dass das HI-Virus zunächst in Zentralafrika entstand und sich zwischen 1962-1970 nach Haiti ausbreitete. Zwischen 1966-1972 gelangte HIV in die USA, danach verbreitete es sich in die ganze Welt (Gilbert et al. 2007). Da für HIV keine örtliche Begrenzung existiert, ist die Infektionskrankheit AIDS von der WHO als Pandemie klassifiziert. Nichtsdestotrotz ist die Prävalenz laut UNAIDS regional sehr unterschiedlich, unter den Erwachsenen liegt sie beispielsweise in Subsahara-Afrika bei 4,7%, in West- und Zentraleuropa dagegen bei nur 0,2%. 2015 haben sich weltweit 2,1 Millionen Menschen mit HIV infiziert, bei einer Prävalenz von 36,7 Millionen Infizierten (UNAIDS 2016). In Deutschland haben die jährlichen HIV-Neuinfektionen ihren Höhepunkt Anfang der 1980er Jahre erreicht (ca. 7500/Jahr), seit Anfang der 1990er Jahre lag die jährliche Neuinfektionsrate relativ stabil zwischen 2000 und 2500 (Hamouda et al. 2007). Ab der Jahrtausendwende war wieder ein Anstieg der Inzidenz zu beobachten, welcher ab 2006 stagnierte. Die Anzahl der Neuinfektionen im Jahr 2015 wird für Deutschland auf 3200 geschätzt (Robert Koch Institut 2016d). Der Großteil der jährlichen Neuinfektionen in Deutschland sind Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) (68,8%), gefolgt von heterosexuellem Transmissionsrisiko (22,8%) und intravenös-Drogenabhängigen (ivD) (7,8%) (Robert Koch Institut 2016d).

1.4 Krankheitsverlauf

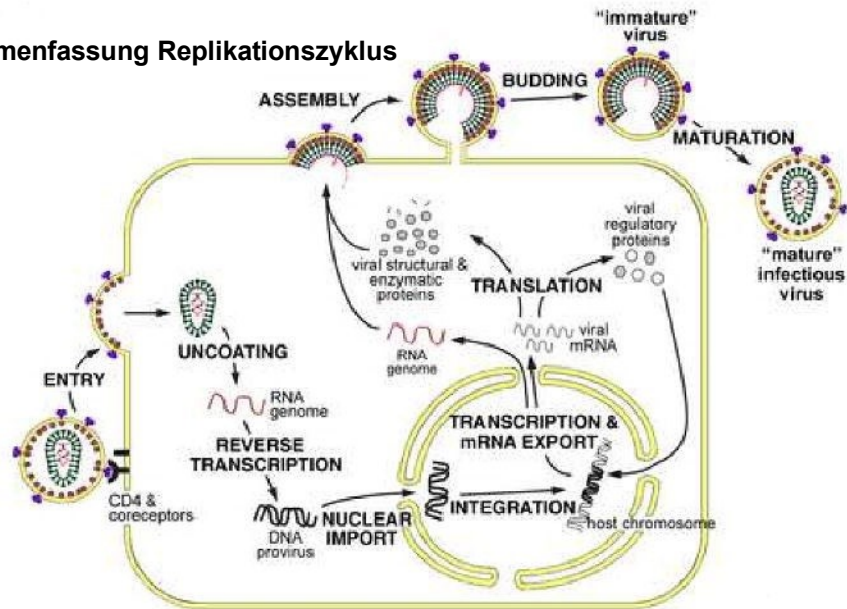
Nach der Infektion ist im Median bei der Hälfte der Patienten eine akute Erkrankungsphase zu beobachten (Robb et al. 2016), welche mit den Symptomen Lymphknotenschwellung, Fieber, Nachtschweiß und Myalgien an eine Mononukleose erinnert (Schacker 1996). Die Viruslast erreicht in dieser ersten Phase oftmals sehr hohe Werte (Robb et al. 2016), was im Falle von ungeschütztem Geschlechtsverkehr zu einem entsprechend hohem Ansteckungsrisiko für den Partner führt. In der zweiten Phase, welche auch als chronische Phase oder Latenzzeit bezeichnet wird, sinkt die Viruslast auf unter 1% des akuten Maximums ab und bleibt anschließend relativ stabil (McMichael et al. 2010). Die Anzahl der CD4-Zellen, deren Normwert für Erwachsene zwischen 435-1600/ μ l liegt, sinkt in der 1. Phase, erholt sich zu Beginn der 2. Phase jedoch wieder auf das Ausgangsniveau (Rockstroh 2016). Mit Fortschreiten der chronischen Phase kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Viruslast und einem Abfall der CD4-Zellzahl im Blut. Hierbei gilt der Grenzwert von 200 CD4- Zellen/ μ l, unter welcher mit dem Auftreten opportunistischer Erkrankungen gerechnet werden muss. Das 6-Monats-Risiko für das Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen liegt in diesem Fall in Abhängigkeit von der Viruslast zwischen 4,9% und 22,4% (Phillips et al. 2004). Beispiele hierfür sind das Kaposi-Sarkom, cerebrale Toxoplasmose oder auch Candidosen. Zwischen dem ersten Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen und dem Tod vergingen vor Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie zwischen zwei und vier Jahre (Rockstroh 2016).

1.5 Aufbau des HI-Virus

Das HI-Virus (**Abbildung 1**) hat einen Durchmesser von etwa 100 nm und ist von einer Lipoproteinhülle umgeben, in der insgesamt 72 Glykoproteinkomplexe zu finden sind.

Die Hülle enthält außerdem Proteine der Wirtszelle, die beim Herauslösen des Virus aus der Wirtszelle („budding“) in die Membran eingebracht werden. Das Virus enthält, neben zwei Kopien seiner RNA, außerdem die Enzyme Reverse Transkriptase, Integrase und Protease. Normalerweise benötigt ein Retrovirus hauptsächlich die drei gene *gag*, *pol* und *env*. Dabei kodiert *pol* für die reverse Transkriptase, Integrase und Protease, während *gag* und *env* für das Kapsid und die virale Hülle kodieren (Draenert 2016).

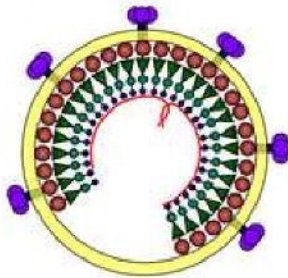
a) Zusammenfassung Replikationszyklus



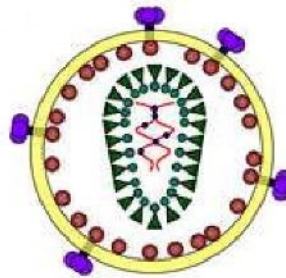
b) Primärstruktur Gag-Polypeptid



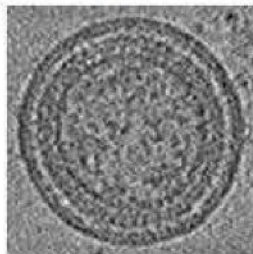
c) Schema unreifes HI-Virus



d) Schema reifes HI-Virus



e) KEM-Aufnahme unreifes HI-Virus



f) KEM-Aufnahme reifes HI-Virus

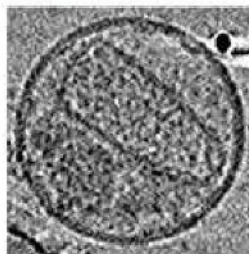


Abb. 1: Aufbau und Replikationszyklus des HI-Virus (nach Ganser-Pornillos et al. 2008)

1.6 Aktuelle Epidemiologie in Deutschland

Nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes (RKI) lebten Ende 2015 circa 84.700 Menschen in Deutschland mit einer HIV-Infektion. Von diesen erhielten ca. 60.700 eine antiretrovirale Therapie. Bei den ca. 24.000 unbehandelten Fällen wurde entweder die Diagnose noch nicht gestellt (ca. 12.600) oder die Therapie noch nicht begonnen (ca. 11.300) (Robert Koch Institut 2016d). Die Kohorte der unentdeckten HIV-Infektionen ist, ergänzt um virologisch unzureichend kontrollierte Patienten, der Treiber der unverändert hohen Neuinfektionsraten.

Inzidenz und Prävalenz der HIV-Infektion weisen auch historisch bedingte, starke regionale Unterschiede auf (**Tabelle 1**). Die Ursache dafür liegt in den ostdeutschen Bundesländern vor allem in der politischen Trennung bis 1989, sodass der erste Infektionsgipfel Mitte der 1980er Jahre bedingt durch die politisch unterbundene Migration zwischen BRD und DDR auf Westdeutschland beschränkt blieb und in den ostdeutschen Bundesländern in dem Zeitraum vor 1989 nur wenige HIV-Infektionen aufgetreten sind. Aktuell werden bei den unter 30-jährigen Männern aber bereits vergleichbar hohe Raten an HIV-Neuinfektionen in Ost- und Westdeutschland (3 / 100.000) erreicht, wohingegen die Inzidenz bei den 30- bis 45-Jährigen in Ostdeutschland noch deutlich unter dem Westniveau liegt (1,5 vs. 4 / 100.000) (Robert Koch Institut 2012).

Tabelle 1: Anzahl und immunologischer Status der Neudiagnosen nach Bundesland, basierend auf Veröffentlichungen des RKI (Stand 2014/2015)

Bundesland	Neu- diagnosen 2014 (Robert Koch Institut 2015c)	Inzidenz/100.000 2014 (Robert Koch Institut 2016c)	Inzidenz/100.000 2015 (Robert Koch Institut 2016c)	Gesamt- zahl Ende 2015 (Robert Koch Institut 2016a)	AIDS oder CD4<200/ μ l 2014 (Robert Koch Institut 2017)	AIDS oder CD4<200/ μ l 2015 (Robert Koch Institut 2017)
Thüringen	42	1,8	1,9	590	5	5
Sachsen	171	4,2	4,7	2.200	40	40
Sachsen- Anhalt	85	3,7	3,7	910	10	15
Mecklenburg- Vorpommern	62	3,8	2,5	670	5	5
Bayern	596	4,7	5,1	11.600	160	150
Deutschland	3.525	4,3	4,5	84.700	k.A.	k.A.

In den letzten Jahren ist in Deutschland eine Zunahme der HIV-Erstdiagnosen zu verzeichnen. Zuletzt wurde im Jahr 2015 mit 3.674 gesicherten Erstdiagnosen (Robert Koch Institut 2016b) eine Zunahme von 4,2% zum Vorjahr festgestellt (Robert Koch Institut 2015c). Zur effektiven Begrenzung der HIV-Neuinfektionen hat UNAIDS das Ziel vorgegeben, dass bis zum Jahr 2020 weltweit 90% der HIV-Infizierten diagnostiziert sein sollen, um davon 90% Zugang zu einer antiretroviralen Therapie zu ermöglichen. Vor dem Hintergrund, dass die Effektivität der Behandlung (Viruslast <50 Kopien /ml Blut) in mehr als 90% der Fälle erreicht werden kann, ist davon auszugehen, dass die Neuansteckungen aus diesem Kollektiv wirksam begrenzt werden können (sog. 90-90-

90-Ziel; (UNAIDS 2017)). Im Jahr 2015 waren in Deutschland laut RKI 72.000 (85% aller HIV-Positiven) diagnostiziert und davon 60.700 (84,3%) unter antiretroviraler Therapie (Robert Koch Institut 2016d).

1.7 Diagnosezeitpunkt

Von den neu diagnostizierten Fällen 2014 hatten nach Hochrechnungen des RKI 30,8% bereits einen fortgeschrittenen Immundefekt (mit einer absoluten CD4-Zellzahl $<200/\mu\text{l}$ oder AIDS-definierenden Symptomen; **s. Tabelle 1**). Diese Patientengruppe wird auch als „late presenter“ bezeichnet.

Der Immunstatus bei Diagnosestellung erlaubt einen ungefähren Rückschluss auf den Infektionszeitpunkt (Lodi et al. 2011). Die Einstufung wird wie folgt definiert: Eine „frühe“ Diagnose (im Median ein Jahr nach der Infektion) liegt vor, wenn die CD4-Zellzahl $500/\mu\text{l}$ übersteigt; CD4-Zellzahl von $350-500/\mu\text{l}$ entspricht der Stufe „mittel“ (im Median 2 Jahre nach der Infektion), während „spät“ (im Median 5 Jahre nach der Infektion) und „sehr spät“ (im Median 9 Jahre nach der Infektion) durch CD4-Zellzahlen von $200-350/\mu\text{l}$ bzw. unter $200/\mu\text{l}$ gekennzeichnet sind (Robert Koch Institut 2012).

In Deutschland werden damit geschätzt 30,8% der HIV-Erstdiagnosen erst „sehr spät“ nach dem Infektionszeitpunkt gestellt. Zum einen geht von diesen Patienten über Jahre ein unkontrolliertes Transmissionsrisiko aus, zum anderen ist die Lebenserwartung dieser Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt bei Diagnosestellung im Vergleich zu HIV-Positiven mit gutem Immunstatus stark eingeschränkt (Antiretroviral Therapy Cohort 2007, May et al. 2014). Die prognostische Bedeutung der CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der Einleitung der antiretroviralen Therapie (ART) wurde in mehreren Studien mit hohen Fallzahlen bewiesen (Samji et al. 2013, Insight Start Study Group et al. 2015) und führte zu entsprechenden Empfehlungen in den nationalen (Deutsche AIDS-Gesellschaft 2015) und internationalen (EACS) Therapieleitlinien.

1.8 Testdurchführende Einrichtung

Das HIV-Testverhalten wird in Deutschland wesentlich von den bestehenden gesetzlichen Regelungen durch Paragraph 24 des Infektionsschutzgesetzes beeinflusst. Demnach ist die Behandlung und Diagnostik von sexuell übertragbaren Krankheiten Ärzten vorbehalten. Infolgedessen muss der HIV-Test vom behandelnden Arzt individuell angeboten und durchgeführt werden. Das Testangebot durch den Arzt („*provider-initiated testing and counseling*“; PITC) wird in Deutschland durch die Aufklärungspflicht erschwert. Vor diesem Hintergrund und unter besonderer Berücksichtigung von menschlich emotionalen Barrieren wird das Gespräch über sexuell übertragbare Erkrankungen (STIs) und der HIV-Test vom Arzt in der Praxis häufig unterlassen (ECDC 2010). Personen, die Risikogruppen angehören, wenden sich aus den genannten Gründen häufiger an andere Einrichtungen, die einen niedrigschwelligen HIV-Test anbieten können (Blutspendedienste, AIDS-Hilfen). Die vom Betroffenen aus Eigeninitiative in die Wege geleitete HIV-Beratung und Testdurchführung wird auch als „CITC“ („*client-initiated HIV testing and counseling*“) bezeichnet. Mit dem Ziel, mehr undiagnostizierte HIV-Infizierte zu erreichen, empfehlen WHO und ECDC eine stärkere Implementierung von PITC und den Abbau von Barrieren, die dem Zugang zum HIV-Test im Weg stehen (WHO 2007, ECDC 2010).

In der vom RKI durchgeführten DRUCK-Studie (Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland) wurde das Testverhalten von 2077 Konsumenten intravenöser Drogen (ivD) in acht deutschen Städten untersucht: 42-66% der Patienten hatten in den letzten 12 Monaten einen HIV-Test durchgeführt. Der häufigste Testort war in allen Studienstädten übereinstimmend das Krankenhaus (Robert Koch Institut 2015d). Auch die internationale EMIS-Studie (Europäischer MSM Internet Survey) überprüfte in 40 europäischen Städten das STI-Testverhalten von Männern, die Sex mit Männern haben (MSM). Von allen Patienten wurden innerhalb der letzten 12 Monate im Bundesdurchschnitt 24,2% auf STI gescreent, die Spanne reichte innerhalb Europas von 13,3% in Magdeburg bis 48,0% in Amsterdam. Das diagnostische Mittel war in der Regel ein Bluttest (Schmidt und Marcus 2013). Auch diese Studie zeigt die große regionale Varianz in der Anwendung von HIV-Testen.

2. Ziele der Arbeit

Aus der klinischen Routine ergibt sich die Hypothese, dass die CD4-Zellzahl bei Erstdiagnose in einer Klinik niedriger und das Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen wahrscheinlicher ist als nach Testung in anderen Einrichtungen außerhalb eines Krankenhauses. Diese Hypothese erscheint außerdem dadurch begründet, dass Patienten, die erst zu einem späten Zeitpunkt nach der Infektion positiv getestet werden, häufig erst nach Hospitalisation aufgrund AIDS-definierender Erkrankungen auf das Vorliegen einer HIV-Infektion getestet werden. Erste Hinweise, die diese Hypothese untermauern, wurden im Rahmen einer Pilotstudie für das Niedrigprävalenzgebiet Sachsen-Anhalt publiziert (Schulz et al. 2015). Die Fallzahl lag jedoch mit $n=48$ relativ niedrig und es wurden nur Patienten aus einem Zentrum eingeschlossen. Des Weiteren wurde nicht detailliert im Hinblick auf Unterschiede bezüglich klinischer Zielgrößen untersucht.

Die bereits erwähnten, zum Teil historisch bedingten regionalen Unterschiede der HIV-Verbreitung in Deutschland führten zu der Fragestellung, ob die niedrigere Prävalenz in Ostdeutschland eine geringere Testbereitschaft und somit spätere Diagnosestellung zur Folge hat. Vor dem Hintergrund dieser Hypothese analysiert die vorliegende multizentrische, retrospektive Kohorten- Studie HIV-Neuinfektionen aus dem Jahr 2014 unter Berücksichtigung zusätzlicher klinischer und paraklinischer Variablen (u.a. HIV-Viruslast, CD4-Zellzahl und AIDS definierende Erkrankungen) sowie regionaler Differenzen (u.a. bezüglich Testindikation, Risikoprofil) bei ihrer Erfassung durch verschiedene testdurchführende Einrichtungen (Krankenhäuser, ambulante Haus- und Fachärzte, AIDS-Hilfen, Gesundheitsämter, Blutspendedienste).

Das Ziel der Studie ist, den Typus der testdurchführenden Einrichtungen zu erfassen, in denen besonders frühe oder späte Diagnosen gestellt werden, was sich jeweils in den Laborparametern CD4-Zellzahl und Viruslast widerspiegelt. Zusätzlich soll durch die Einbeziehung des westdeutschen Ballungsraumes München eine Vergleichsposition geschaffen werden und, insofern vorhanden, Hinweise für die Ursachen für Diskrepanzen im immunologischen Status bei Erstdiagnose zwischen München und Ostdeutschland geben.

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine multi-zentrische, retrospektive Kohortenstudie. An dieser retrospektiven multizentrischen Analyse waren 6 Krankenhausambulanzen in den neuen Bundesländern (Dresden, Jena, Leipzig, Magdeburg, Rostock, Chemnitz) und 6 HIV-Schwerpunktpraxen in Großstädten der neuen Bundesländer (Erfurt, Chemnitz, 2x Leipzig, Weimar, Dresden) beteiligt.

Zum Vergleich der Situation zwischen ambulanten Fachärzten (HIV-Schwerpunktpraxen) in den neuen und den alten Bundesländern wurden außerdem drei Schwerpunktpraxen in Bayern (Großraum München) herangezogen.

Die Studienzentren erhielten einen spezifisch für die Studie entwickelten elektronischen Fragebogens „Case Report Form“ (eCRF). In dem Begleitschreiben wurde darum gebeten, erwachsene Patienten, die im Jahr 2014 erstmalig einen positiven serologischen oder molekularbiologischen HIV-Test aufwiesen, einzuschließen. Dabei war es unerheblich, ob die Erstdiagnose im einschließenden Studienzentrum in einer anderen Einrichtung gestellt wurde und der Patient danach an das Studienzentrum überwiesen wurde. Entscheidend war einzig das Datum des ersten positiven HIV-Testes. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv zwischen 1. März und 31. August 2016. Dazu wurden die Patientendaten anonymisiert durch den betreuenden HIV-Schwerpunktbehandler in die Datenbank eingegeben. Die Daten entstammen den Patientenakten, insbesondere dem initialen Labornachweis der HIV-Infektion und der ersten immunologischen Laborauswertung.

Neben demographischen Daten (Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft) wurden Informationen über den Anlass zur Durchführung des HIV-Tests, das Risikoprofil der Patienten (beispielsweise MSM, Herkunft aus Hochprävalenzland etc.) sowie die CD4-Zellzahl, die Viruslast und das Vorhandensein von AIDS-definierenden Erkrankungen zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose aufgenommen. Die Datenaufnahme wurde mittels eines webbasiertes Datenerfassungssystem OpenClinica® am Zentrum für Klinische Studien Jena erfasst.

Aufgrund des retrospektiven Einschlusses und der Anonymisierung war entsprechend der Beratung und des Beschlusses der Ethikkommission keine schriftliche Einwilligungserklärung erforderlich.

Die Zentren erhielten eine Aufwandsentschädigung von 30€ pro Bogen. Die Studie wurde durch den Verein Mitteldeutscher Arbeitskreis HIV e.V unterstützt.

Der Studienplan wurde in Übereinstimmung mit der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki erarbeitet und durch die zuständigen Ethikkommissionen der teilnehmenden Universitätskliniken bzw. Landesärztekammer zustimmend bewertet. Die Studie wurde in www.ClinicalTrials.gov unter der Nummer NCT03158987 registriert.

3.2 Demografische Patientendaten

Die demografischen Patientendaten wurden unter folgenden Variablen erfasst:

- Subject-ID (3. Buchstabe des Vornamens + Anzahl der Buchstaben des Vornamens, 3. Buchstabe des Nachnamens + Anzahl der Buchstaben des Nachnamens)
- Geburtsjahr
- Geschlecht
- Geburt im Ausland
- Größe
- Gewicht
- Postleitzahl

3.3 HIV-spezifische Daten

Die immunologischen Daten wurden unter folgenden Variablen erfasst:

- Datum des Erstnachweises der HIV-Infektion
- Testdurchführende Einrichtung
- Testindikation
- AIDS-definierende Erkrankungen bei Diagnose
- CD4-Zellzahl bei Erstdiagnose (in Zellen/ μ l)
- Viruslast bei Erstdiagnose (in Kopien/ml)
- Risikoprofil

3.4 Zusätzliche Variablen

Zur Gruppierung von Patientenfällen und im Zuge der statistischen Auswertung wurden aus den erhobenen Daten folgende Variablen neu erstellt oder berechnet:

- Art des testdurchführenden Zentrums (ambulant/Krankenhaus)
- Late presenter (bei $CD4 < 200$)
- Bundesland des datenerhebenden Zentrums

Des Weiteren erfolgte die Auswertung der Variablen „Risikoprofil“ und „AIDS-definierende Erkrankungen“ aufgrund von möglichen Mehrfachnennungen durch Aufspaltung der Variable in deren Unterkategorien (dichotomische Auswertung).

3.5 Patientenkollektiv

Von den 289 eingeschlossenen Patienten wurden 239 (83%) in den neuen Bundesländern (Mecklenburg-Vorpommern (25), Sachsen (141), Sachsen-Anhalt (47) und Thüringen (26)) sowie 50 (17%) für die Vergleichsgruppe in München erhoben (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Geschlechterverteilung relativ und absolut; Patientenalter nach Bundesland

Variable	Thüringen	Sachsen	Sachsen-Anhalt	Mecklenburg-Vorpommern	München	gesamt
männlich	73,1% (19)	91,5% (129)	78,7% (37)	76,0% (19)	94,0% (47)	86,9% (251)
weiblich	26,9% (7)	8,5% (12)	21,3% (10)	24,0% (6)	6,0% (3)	13,1% (38)
Alter zum 01.01.2015 Durchschnitt [95%-KI]	35 [31-39]	35 [33-39]	36 [32-39]	35 [32-39]	39 [37-42]	35 [33-36]
Alter zum 01.01.2015 Median	35	32	34	33	39	34

Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) des Alters zwischen den Bundesländern mit $p=0,327$ nicht signifikant.

3.6 Methoden

Die Daten des eCRF wurden zunächst innerhalb einer Excel-Tabelle zusammengefasst und dann in IBM SPSS Version 24 importiert. Die Auswertung erfolgte ebenso mittels IBM SPSS Version 24.

Die statistische explorative Auswertung erfolgte deskriptiv durch Angabe von relativen und absoluten Häufigkeiten für nominelle Variablen sowie Mittelwerten mit 95% Konfidenzintervallen (KI) und „Boxplots“ für stetige Variablen. Einfache Paarvergleiche von zwei Gruppen erfolgten mittels Chi²- oder Fishers exaktem Test (nominelle Variablen) bzw. t-Test/Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (stetige Variablen). Für Vergleich von mehr als zwei Gruppen erfolgte ein Vergleich mittels einfaktorieller Varianzanalysen mit anschließenden Bonferroni-korrigierten Paarvergleichen.

Ein Zusammenhang wurde als signifikant angesehen, wenn die Annahmewahrscheinlichkeit der Nullhypothese unter 5 % lag ($\alpha < 0,05$).

Es erfolgten Vergleiche/Subgruppenanalysen für ambulante und stationäre Einrichtungen, Vergleiche zwischen unterschiedlichen ambulanten Einrichtungen, Vergleiche zwischen den Schwerpunktpraxen in Ost- und Westdeutschland (München), sowie die Stratifizierung nach Testindikation und nach Risikoprofil.

Patienten wurden im Zuge der statistischen Auswertung hinsichtlich der testdurchführenden Einrichtung gruppiert. Patienten, bei denen die testdurchführende Einrichtung als „Unbekannt“ oder „Sonstige“ angegeben war, wurden dabei ausgeschlossen (n=21). Des Weiteren wurden bei Betrachtung der für den HIV-Test ausschlaggebenden Indikation Patienten mit Testindikation „Unbekannt“ oder „Sonstige“ ausgeschlossen (n=63).

Im Datensatz fehlten in zwei Fällen Angaben zu vorliegenden AIDS-definierenden Erkrankungen, einer dieser Patienten wurde in einem westdeutschen Krankenhaus und der andere durch einen ostdeutschen Facharzt getestet. Somit reduziert sich bei Betrachtung der AIDS-definierenden Erkrankungen die Gesamtzahl der auswertbaren Datensätze auf n=287 und die Anzahl in den betroffenen Unterkategorien (Facharzt Ostdeutschland/Krankenhaus München) um jeweils 1.

4. Ergebnisse

4.1 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv verteilt sich auf fünf Bundesländer. Eine Übersicht über die erhobenen CD4-Zellzahlen und die Viruslast gibt **Tabelle 3.**

Tabelle 3: Übersicht CD4-Werte und Viruslast des Studienkollektives

Variable	Thüringen	Sachsen	Sachsen-Anhalt	Meckl.-Vorp.	München	ANOVA	gesamt
CD4-Zellen (Zahl/ μ l) [95%-KI]	357 [227-488]	424 [378-471]	382 [300-463]	388 [314-462]	494 [421-566]	p=0,18	420 [388-452]
Viruslast (HIV-RNA Kopien/ml) [95%-KI]	342.573 [161.650-523.496]	291.834 [146.967-436.702]	534.680 [177.024-892.335]	413.183 [56.465-882.831]	473.196 [56.573-889.820]	p=0,66	377.768 [256.042-499.494]

Der Anteil der im Ausland Geborenen lag bei 23,5% (68 Studienteilnehmer). Diese Gruppe war durchschnittlich seit 4,4 Jahren in Deutschland (**s. Tabelle 4**). Die Angabe Herkunftsland „Unbekannt“ ergibt sich durch fehlende Daten innerhalb der Patientenakte. Der Anteil von im Ausland geborenen Patienten lag mit 57,7% in Thüringen am höchsten und mit 15,6% in Sachsen am niedrigsten.

Tabelle 4: Studienteilnehmer mit Geburtsort im Ausland

Parameter		Anzahl/ Durchschnitt	Anteil in %
männlich		42	62
weiblich		26	38
Alter zum 01.01.2015		32	
CD4-Zellen (Zahl/ μ l)		420	
Viruslast (HIV-RNA Kopien/ml)		145.768	
	Herkunftsregion		
	• Westeuropa	2	2,9
	• Osteuropa	9	13,2
	• Asien	23	33,8
	• Afrika	28	41,2
	• Nord- und Südamerika	2	2,9
	• Unbekannt	4	5,9

Die Anzahl der Neudiagnosen in den jeweiligen HIV-testenden Einrichtungen ist in **Abbildung 2** und **Abbildung 3** dargestellt. In der gesamten Stichprobe wurde der erste positive HIV-Test in 31% (n=89) der Fälle im Krankenhaus veranlasst.

In der ostdeutschen Gruppe war die testende Einrichtung in 35% (n=83) der Fälle ein Krankenhaus, wohingegen nur bei 26% der Patienten die Tests vom Hausarzt bzw. ambulanten Facharzt veranlasst wurden (jeweils 13%, n=32). Die Studienpopulation in München wurde dagegen in 54% (n=28) der Fälle vom Hausarzt bzw. ambulanten Facharzt (jeweils 27%, n=14) positiv getestet, während nur 12% (n=6) der Tests im Krankenhaus durchgeführt wurden.

Die Anzahl der Neudiagnosen in den HIV-testenden Einrichtungen für das gesamte Studienkollektiv ist in **Abbildung 4** dargestellt.

Zugunsten der Übersichtlichkeit wurden mehrere Einrichtungen in Abbildung 3 und Abbildung 4 unter „Sonstige“ zusammengefasst.

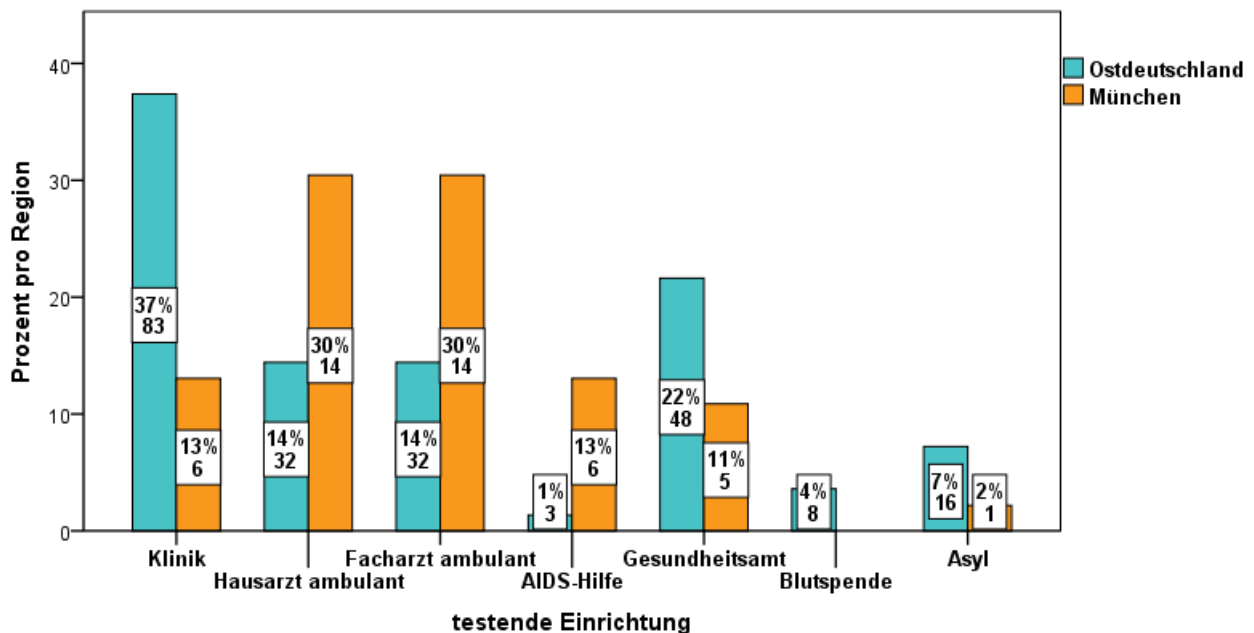


Abb. 2: Testende Einrichtung bei Erstdiagnose im Vergleich Ostdeutschland/München (n=268)

Ostdeutschland

München

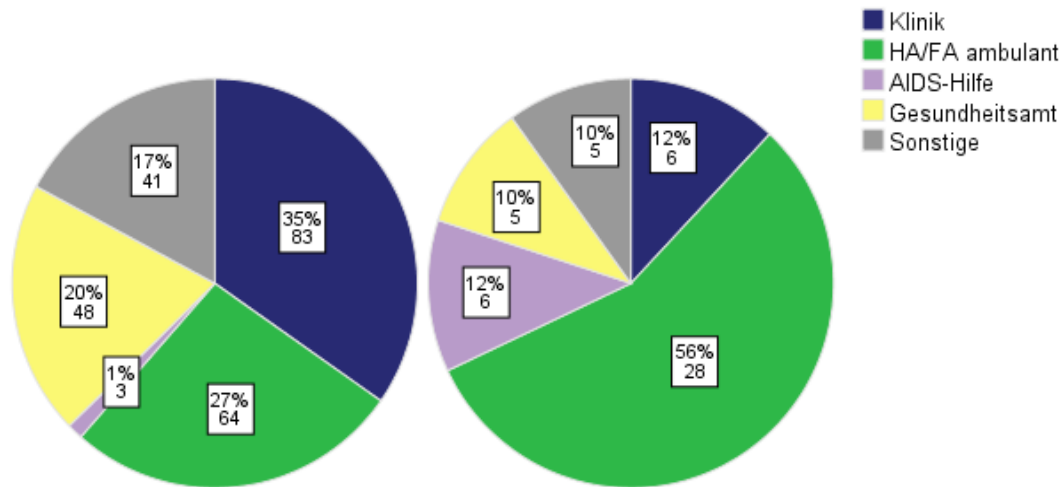


Abb. 3 Testende Einrichtung bei Erstdiagnose im Vergleich Ostdeutschland/München (n=289).

Sonstige umfasst: „Unbekannt“, „Blutspende“, „Asyl“ und „Sonstige“

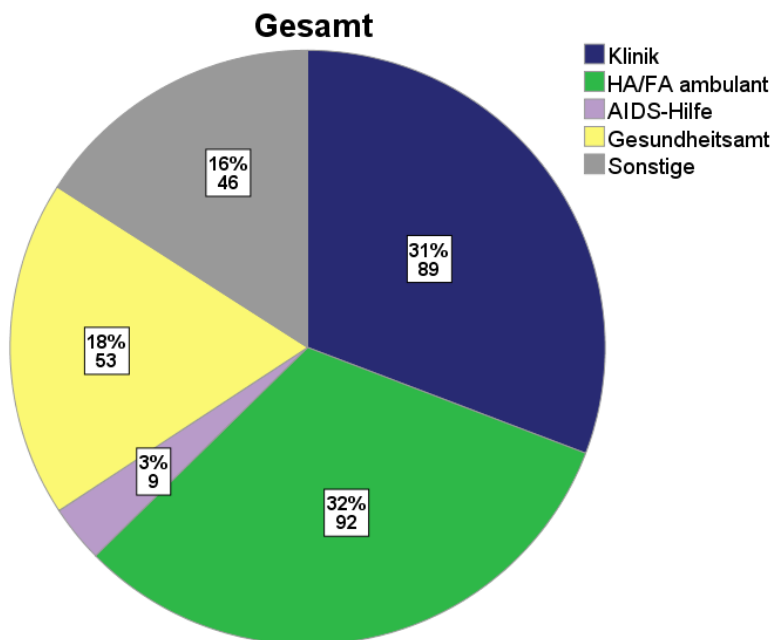


Abb. 4 Testende Einrichtung bei Erstdiagnose (n=289)

Sonstige umfasst: „Unbekannt“, „Sonstige“, „Blutspende“, „Asyl“

4.2 CD4-Zellzahlen

Fasst man alle ambulanten Einrichtungen zusammen und stellt sie dem Test im Krankenhaus gegenüber, so ist der CD4-Wert bei Diagnose im Krankenhaus niedriger (459/ μ l, 95% KI, 423-494/ μ l vs. 340/ μ l, 95% KI, 271-408/ μ l; $p=0,003$) (**Abbildung 5**).

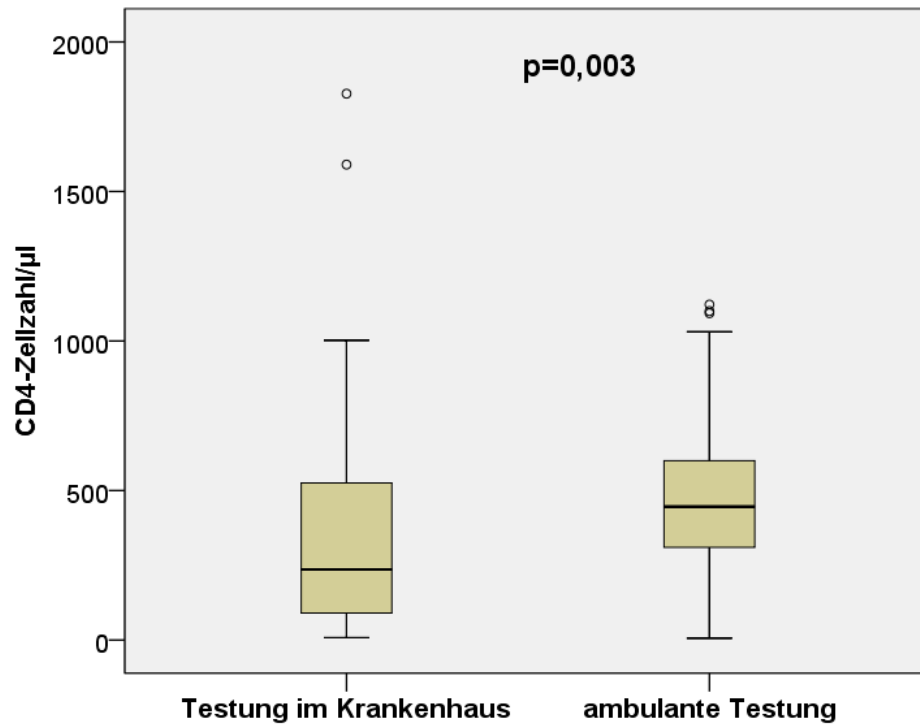


Abb. 5 (Boxplot) CD4-Zellzahl bei Erstdiagnose im Krankenhaus vs. ambulant (n= 268)

Abbildung 6 stellt die durchschnittlichen CD4-Zellzahlen der testdurchführenden Einrichtungen dar. Der höchste CD4-Wert bei Erstdiagnose war bei Testdurchführung durch die AIDS-Hilfe (585/ μ l, 95% KI, 359-510/ μ l) zu verzeichnen, der niedrigste bei Testung in einem Krankenhaus (340/ μ l, 95% KI, 271-408/ μ l).

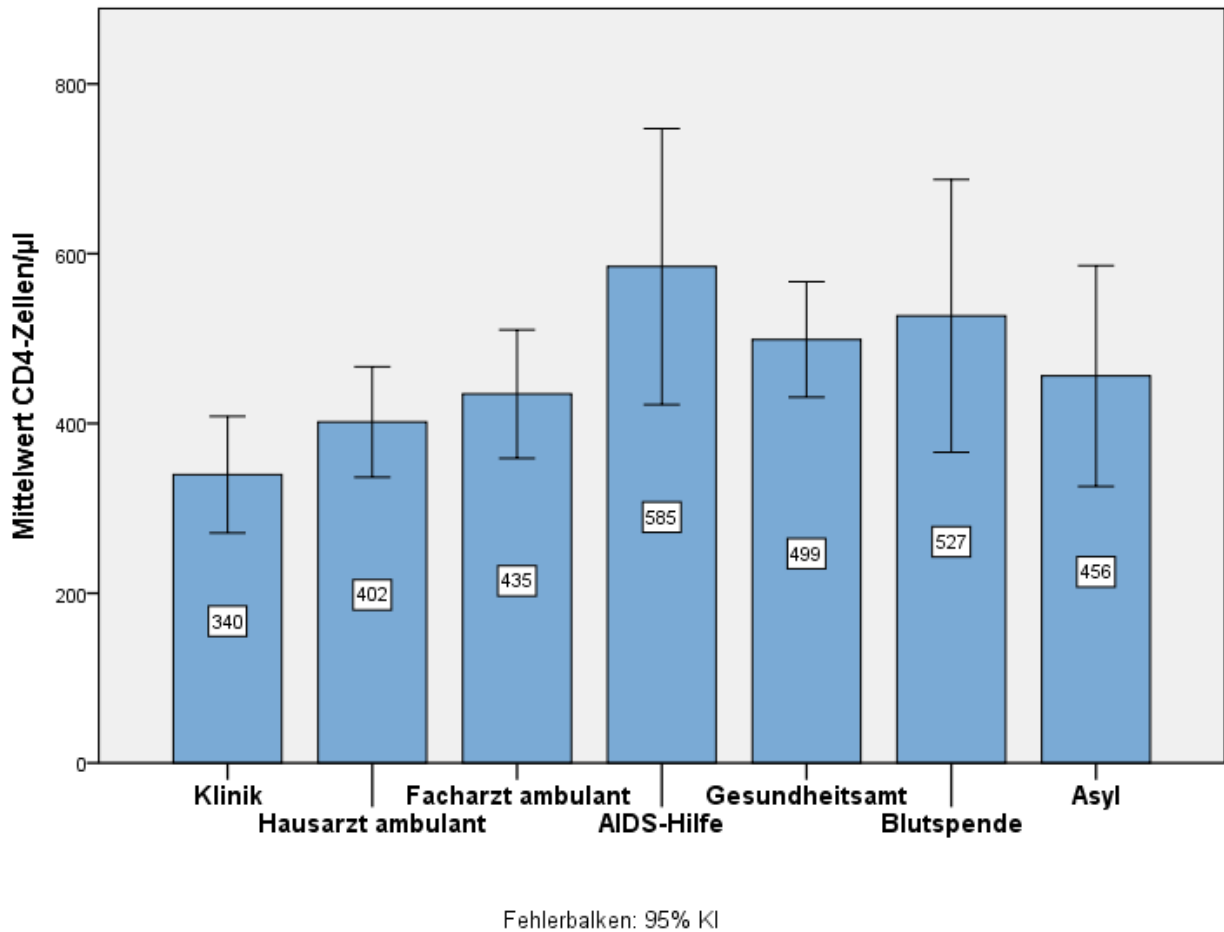


Abb. 6 CD4-Zellzahl nach testdurchführender Einrichtung (n=268)

Abbildung 7 stellt die durchschnittlichen CD4-Zellzahlen der testdurchführenden Einrichtungen im Vergleich Ostdeutschland mit München dar. Es zeigen sich in allen Münchener Einrichtungen höhere durchschnittliche CD4-Werte im Vergleich zum ostdeutschen Raum außer bei Testung im Krankenhaus.

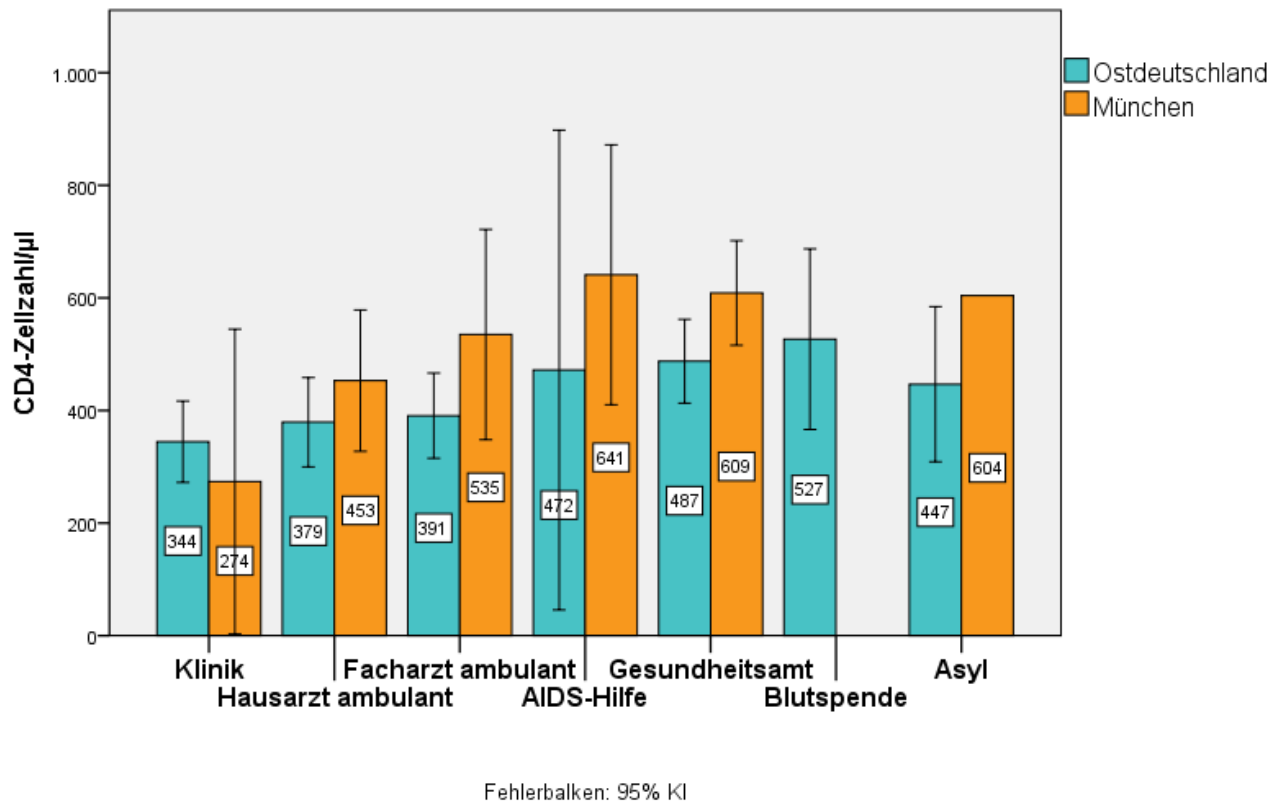


Abb. 7 CD4-Zellzahl nach testdurchführender Einrichtung im Vergleich Ost/West (n=268)

Die durchschnittliche CD4-Zellzahl betrug in der gesamten Stichprobe 420/µl (95% KI, 388-452/µl). In den ostdeutschen Bundesländern war die CD4-Zellzahl mit 405/µl (95% KI, 370-440/µl) geringer als in München mit 494 Zellen/µl (95% KI, 421-566/µl; p=0,03).

Die in den neuen Bundesländern nach Diagnosestellung im Krankenhaus ermittelte CD4-Zellzahl (344/µl, 95% KI, 272-417/µl) unterscheidet sich von ambulant gemessenen CD4-Werten (438/µl, 95% KI, 389-477/µl, p=0,026).

Die CD4-Werte von ambulant durchgeführten HIV-Testen in München (533/µl, 95% KI, 453-613/µl) sind im Mittel zwar höher als CD4-Werte von im Krankenhaus getesteten

Patienten (274/ μ l, 95% KI, 3-545/ μ l; $p_{\text{WMW-Test}}=0,03$; $p_{\text{t-Test}}=0,06$) – es sei jedoch auf die starke Schätzunsicherheit (großes Konfidenzintervall) hingewiesen. Die ambulant erreichten CD4-Werte unterscheiden sich zwischen Ostdeutschland und München (438/ μ l, 95% KI, 389-477/ μ l vs. 533/ μ l, 95% KI, 453-613/ μ l; $p=0,035$). Das Ergebnis der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) der 4 Gruppen des Boxplots ist mit $p=0,002$ signifikant (**Abbildung 8**).

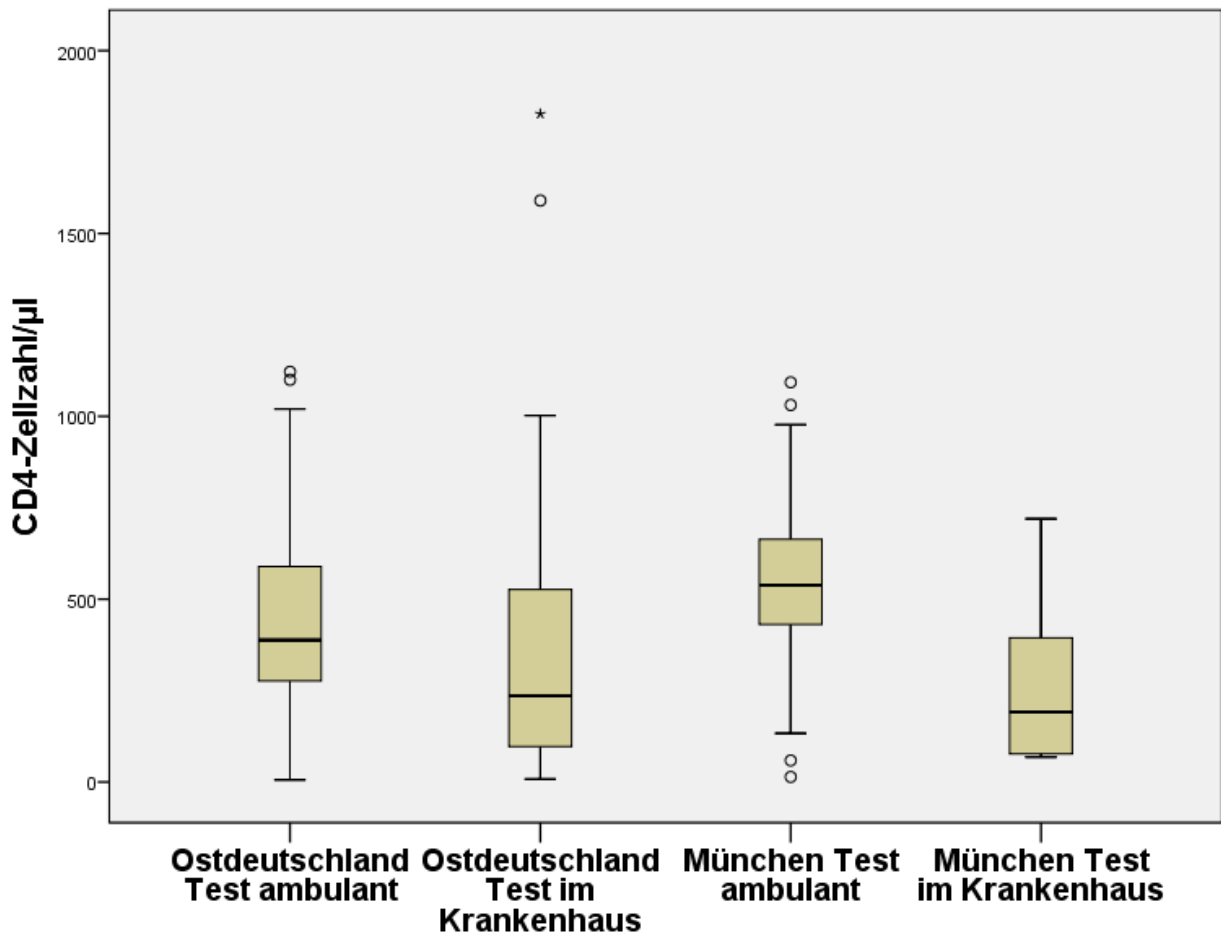


Abb. 8 (Boxplot) CD4-Zellzahl bei Diagnosen in München vs. Ostdeutschland abhängig vom Testort (ambulant bzw. im Krankenhaus, $n=268$)

4.3 Viruslast

Die Viruslast lag studienweit bei im Krankenhaus getesteten Patienten im Vergleich zu ambulant getesteten Patienten deutlich höher (635.676 Kopien/ml, 95% KI, 336.148–935.205 Kopien/ml vs. 247.681 Kopien/ml, 95% KI, 131.389–363.974 Kopien/ml; $p=0,018$)

Stratifiziert man zusätzlich nach den Regionen Ostdeutschland und München **(Abbildung 9)**, so ist die hohe durchschnittliche Viruslast bei Test im Krankenhaus in der Münchener Vergleichsgruppe auffällig, die jedoch lediglich auf $n=6$ basiert. In beiden Regionen lag die Viruslast bei Diagnose im ambulanten Bereich niedriger.

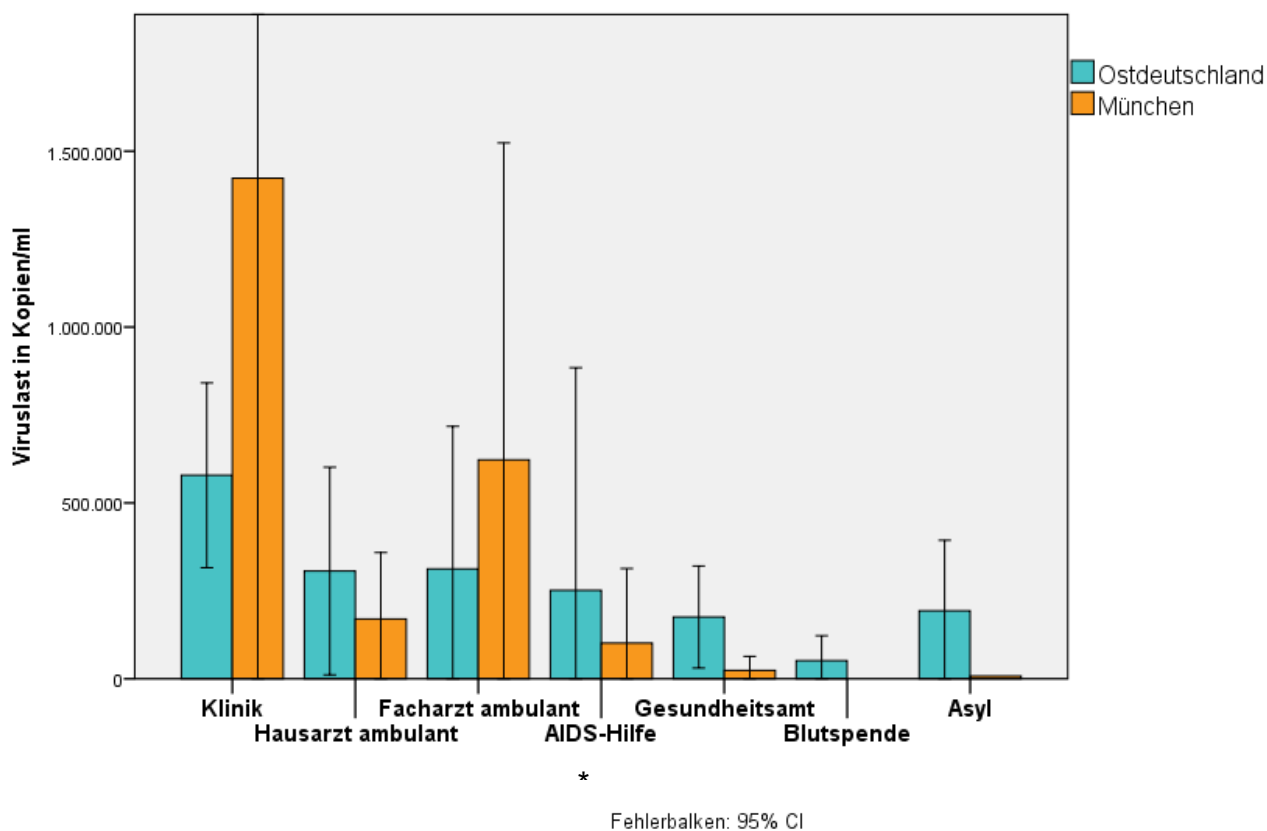


Abb. 9 Viruslast bei Diagnose in München vs. Ostdeutschland abhängig vom Testort

*Konfidenzintervall im Fall von negativen Grenzen bei Wert „0“ abgetrennt

Die durchschnittliche Viruslast betrug in der gesamten Stichprobe 377.767 Kopien/ml (95% KI, 256.042-499.494 Kopien/ml). In den ostdeutschen Bundesländern war die Viruslast mit 357.803 Kopien/ml (95% KI, 237.397-478.209 Kopien/ml) ohne Signifikanz geringer als in München (473.196 Kopien/ml, 95% KI, 56.572-889.819 Kopien/ml; $p=0,595$).

Die in den neuen Bundesländern nach Diagnosestellung im Krankenhaus ermittelte Viruslast (578.758 Kopien/ml, 95% KI, 315.985-841.559 Kopien/ml) unterscheidet sich signifikant von der ambulant gemessenen Viruslast (233.759 Kopien/ml, 95% KI, 110.218-357.301 Kopien/ml, $p=0,02$).

Die Viruslast von ambulant durchgeführten HIV-Testen in München (296.058/ml, 95% KI, -9704-601.821/ μ l) ist im Mittel niedriger als die Viruslast von im Krankenhaus getesteten Patienten, dies ist jedoch nicht signifikant (1.423.035/ μ l, 95% KI, -2.062.440-54.908.510 Kopien/ml; $p=0,45$).

Die ambulant gemessene Viruslast unterscheidet sich zwischen Ostdeutschland und München nicht signifikant (233.759 Kopien/ml, 95% KI, 110.2018-357.301 Kopien/ml vs. 296.058 Kopien/ml, 95% KI, -9.704-601.821 Kopien/ml; $p=0,71$). Das Ergebnis der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) der 4 Gruppen des Boxplots (**Abbildung 10**) ist mit $p=0,026$ signifikant.

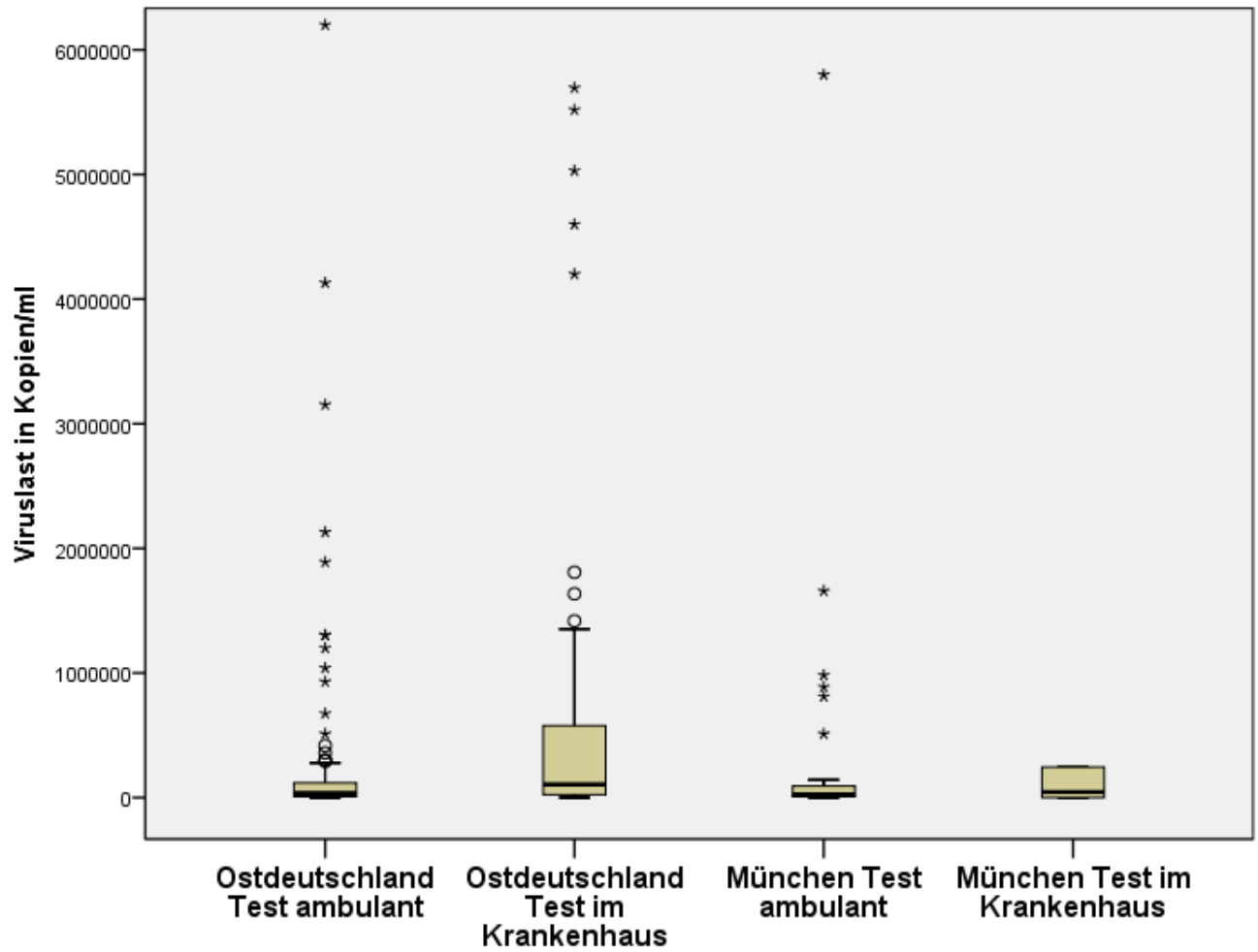


Abb. 10 (Boxplot) Viruslast bei Diagnosen in München vs. Ostdeutschland abhängig vom Testort (ambulant bzw. im Krankenhaus, n=268);

4.4 Testindikation

4.4.1 CD4-Zellzahl

Betrachtet man die durchschnittliche CD4-Zellzahl in Abhängigkeit der für den HIV-Test ausschlaggebenden Indikation, zeigen sich deutliche Unterschiede (**Abbildung 11**). Bei Vorliegen einer AIDS-definierenden Erkrankung lag der CD4-Wert am niedrigsten (94/ μ l, KI 95% 61-127/ μ l), gefolgt von der Testindikation HIV-verdächtiges Symptom (372/ μ l, 95% KI, 315-430/ μ l).

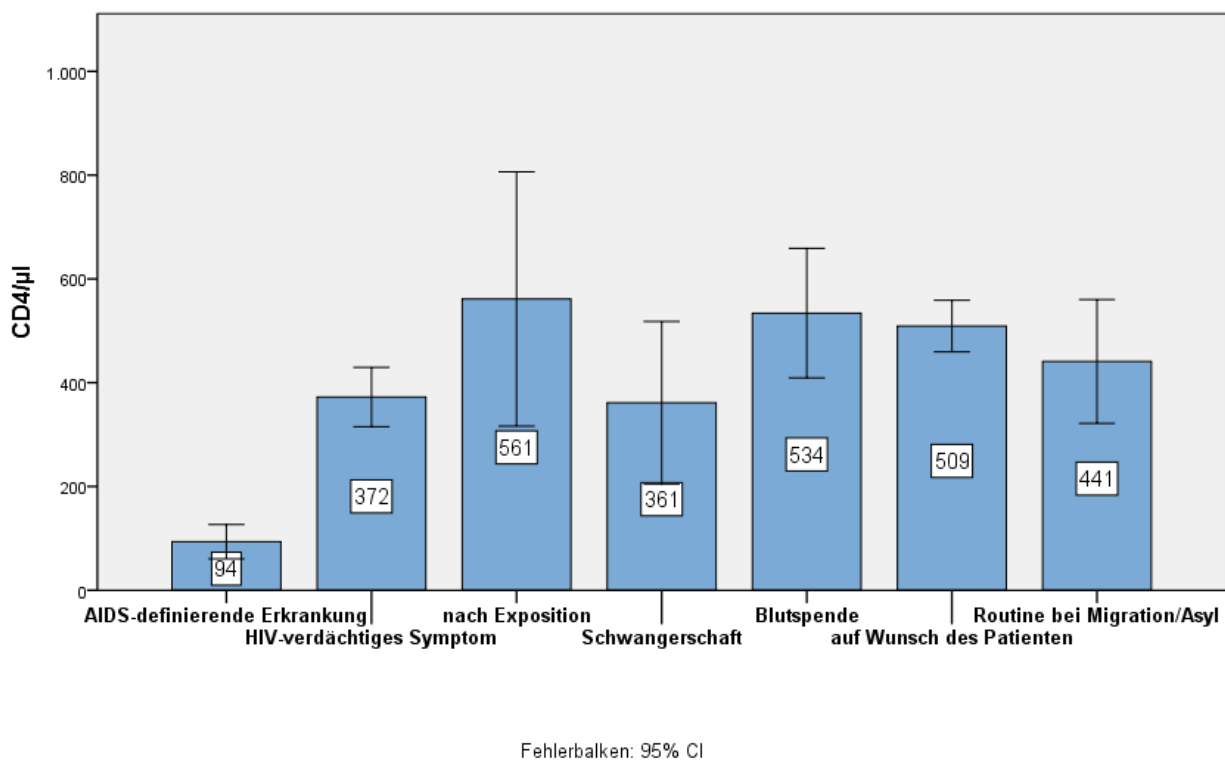


Abb. 11 CD4-Zellzahl mit 95%-Konfidenzintervall in Abhängigkeit von der Testindikation (n=226)

4.4.2 Testdurchführende Einrichtung

Wurde der Test in einer Klinik durchgeführt, so war die Testindikation in 34% (n=22) der Fälle durch eine AIDS-definierende Erkrankung gegeben. Bei ambulanter Erstdiagnose war die Testindikation nur in 3% (n=4) der Fälle eine AIDS-definierende Erkrankung. Bei Erstdiagnose im ambulanten Bereich wurde der HIV-Test in 47% (n=71) der Fälle auf Wunsch des Patienten durchgeführt, bei Erstdiagnose im Krankenhaus jedoch nur in 11% (n=7) der Fälle (**Abbildung 12**).

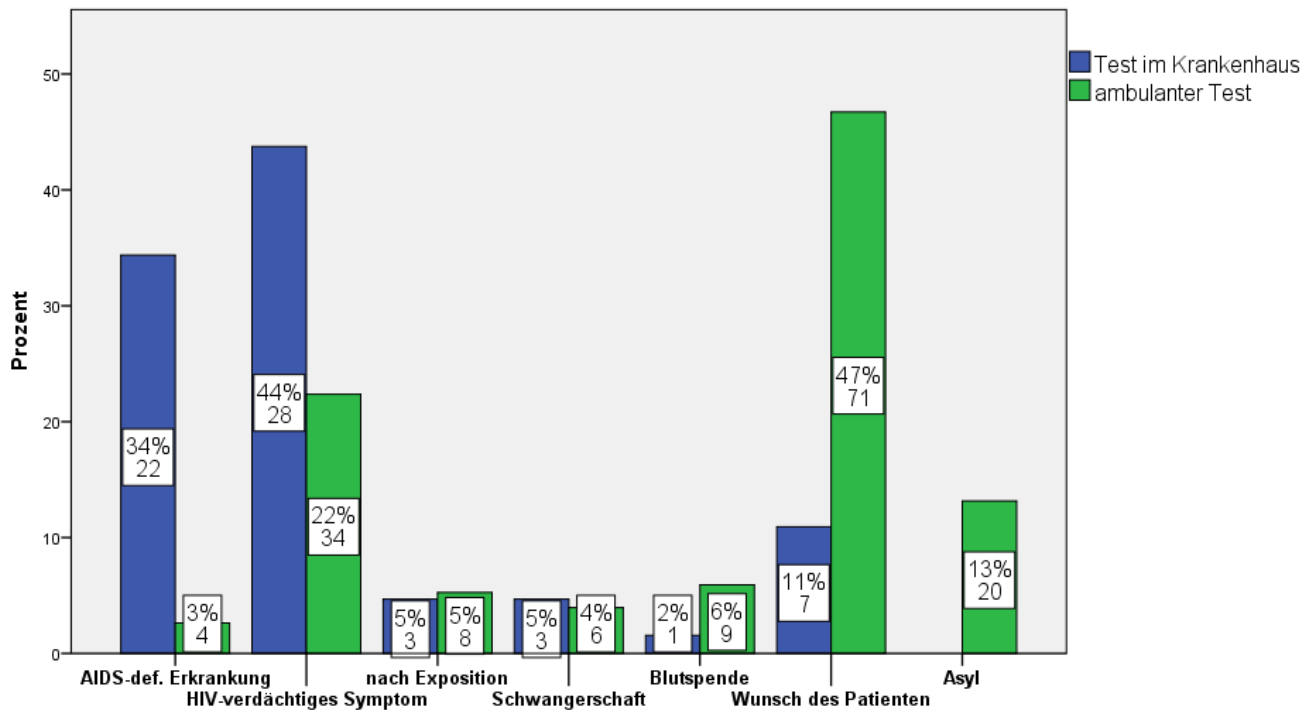


Abb. 12 Testindikation bei Erstdiagnose im Krankenhaus vs. ambulant (n=216)

Vergleicht man die HIV-Schwerpunktbehandler in Ostdeutschland mit München, so liegt der CD4-Wert, aber auch die Viruslast in Ostdeutschland niedriger (CD4: 391 Zellen/ μ l vs. 535 Zellen/ μ l; Viruslast: 312.415 Kopien/ml vs. 622.803 Kopien/ml). Beide Vergleiche sind jedoch statistisch nicht signifikant.

4.4.3 Ostdeutschland/München

Die Indikation, die zur Durchführung des HIV-Testes geführt hat, war in 29% (n=84) der Fälle durch einen Patientenwunsch gegeben, gefolgt von einem HIV-verdächtigem Symptom bei 22% (n=62) der Patienten. Im Vergleich Ostdeutschland vs. München (**Abbildung 13**) sind Unterschiede in den Häufigkeiten der zugrundeliegenden Testindikation erkennbar. So liegt in Ostdeutschland häufiger eine AIDS-definierende Erkrankung als Testindikation vor (14%, n=26 vs. 3%, n=1) – es sei jedoch auf die unterschiedliche Größe der Vergleichsgruppen hingewiesen. Seltener lag jedoch eine Eigeninitiative des Patienten als Anlass für den HIV-Test in Ostdeutschland vor (34%, n=64 vs. 40%, n=20).

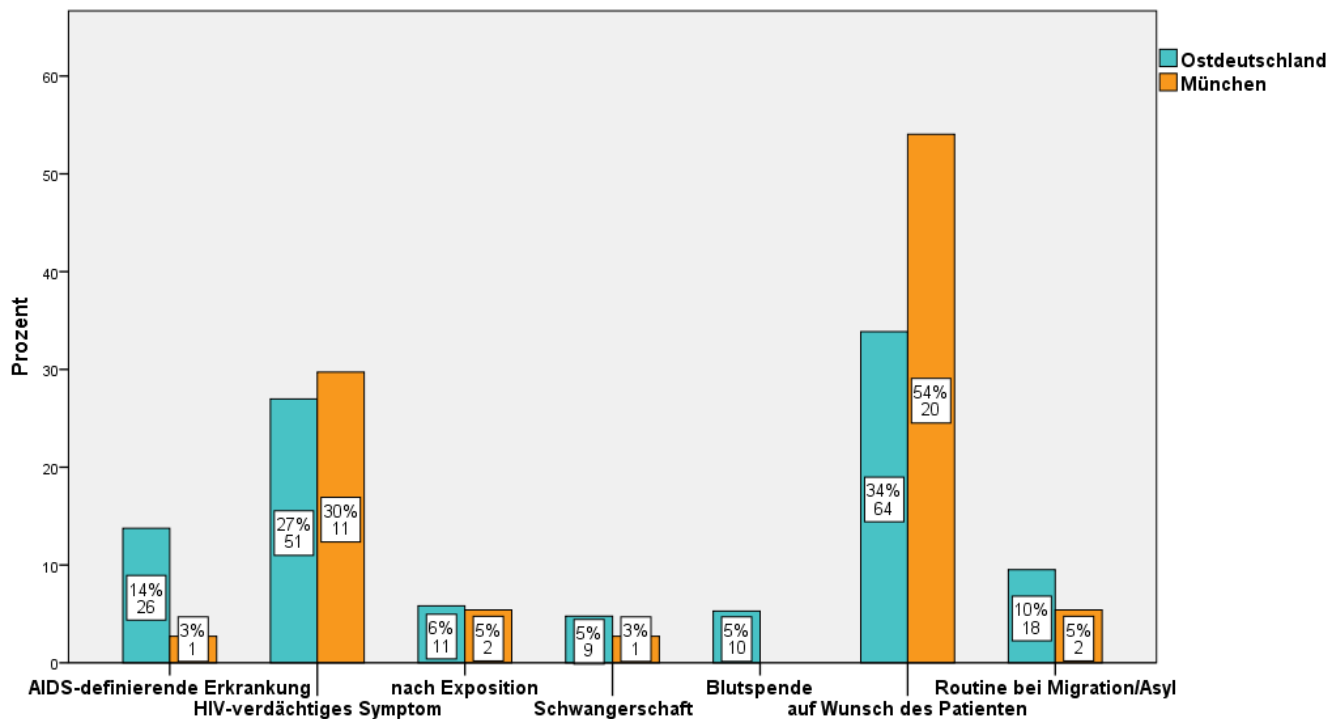


Abb. 13 Testindikation im Vergleich Ostdeutschland vs. München (n=226)

4.5 Late presenter

Die Anteile der Patienten, bei denen CD4-Zellzahlwerte unter 200/ μ l gemessen wurden, unterscheiden sich zwischen ambulant gestellter Erstdiagnose und Erstdiagnose im Krankenhaus. Im Falle einer Erstdiagnose im Krankenhaus lag der Anteil in München bei 50% (n=3) und in Ostdeutschland bei 43% (n=36). Ambulant lag der Anteil in beiden Regionen bei nur 13% (Ost: n=18; München n=5).

4.6 AIDS-definierende Erkrankungen

Im gesamten Studienkollektiv wiesen 16% der Patienten (n=46) bei Erstdiagnose eine AIDS-definierende Erkrankung auf. Aufgrund der Möglichkeit von Mehrfachnennungen sind diesen 46 Patienten 68 AIDS-definierende Erkrankungen im Datensatz zugeordnet. Am häufigsten wurde hierbei mit 28% (n=19) eine orale Candidiasis beobachtet (**Abbildung 14**). Mit 38% (n=26) stellte die Antwortmöglichkeit „Sonstige“ zunächst den größten Anteil dar. „Wasting-Syndrom“ (n=14) und CMV-Infektion (n=7) waren hierbei die meistgenannten Spezifizierungen.

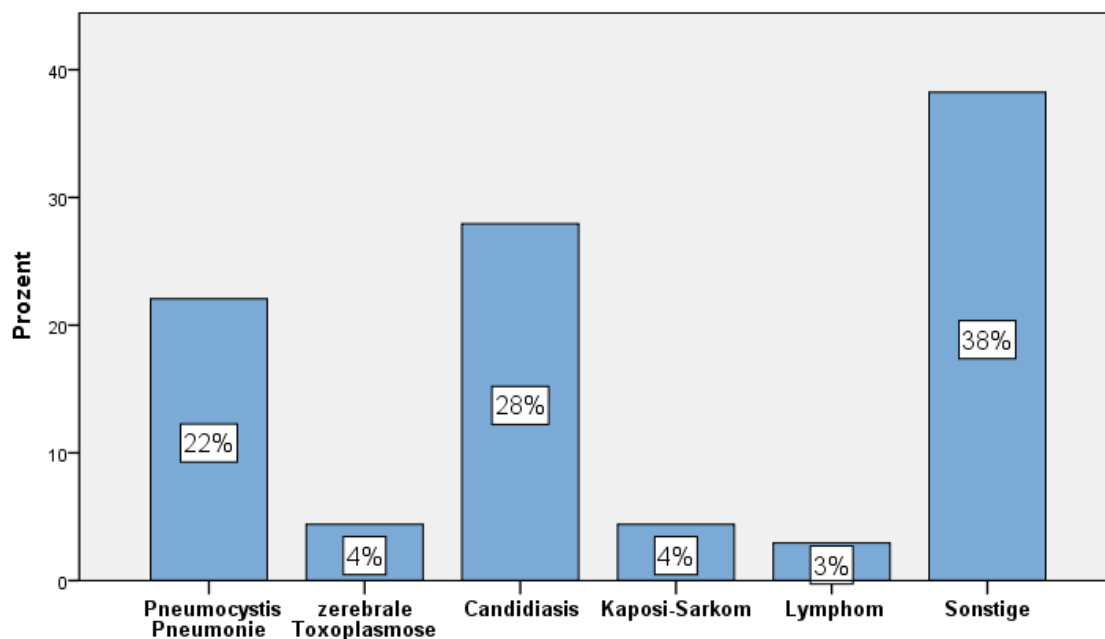


Abb. 14 AIDS-definierende Erkrankungen bei Erstdiagnose (n=68)

Bei Erstdiagnose im Krankenhaus lag in 38% der Fälle bereits eine AIDS-definierende Erkrankung vor. Bei Testdurchführung im ambulanten Bereich ist dies nur in 6% der Fälle festgestellt worden (genauere Aufschlüsselung nach testdurchführender Einrichtung in **Abbildung 15**).

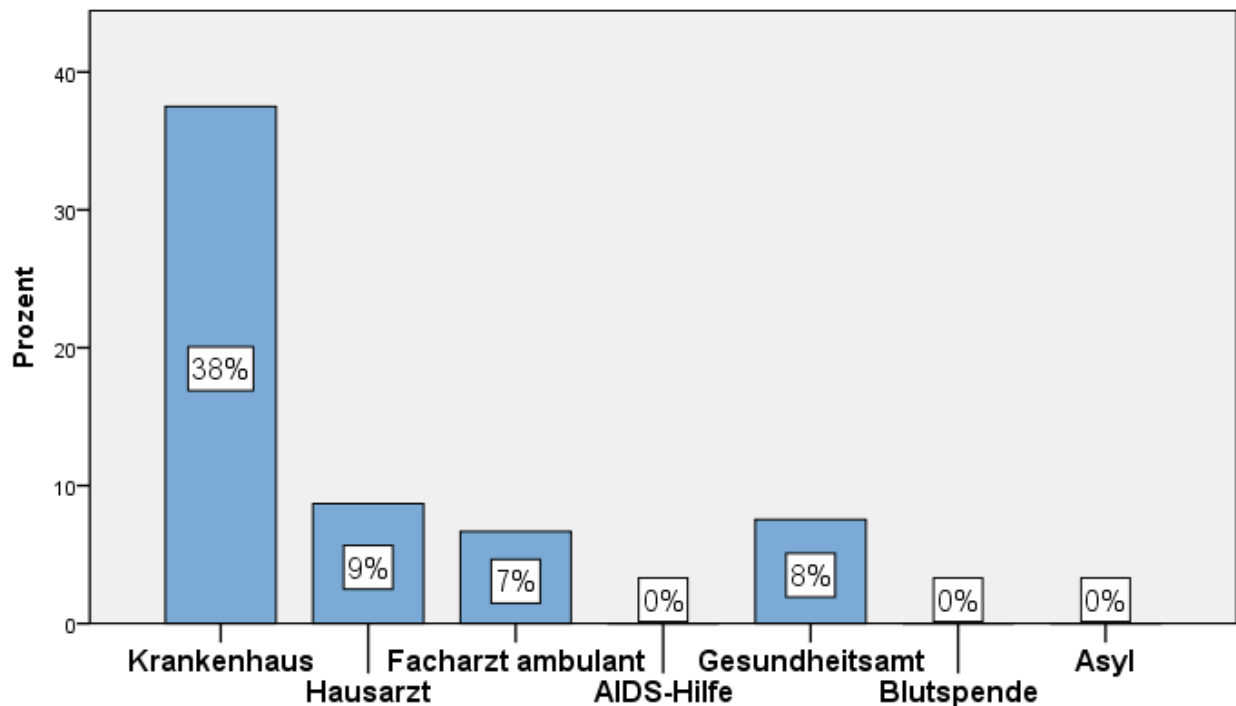


Abb. 15 Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen nach testdurchführender Einrichtung

In der Studienpopulation, die im Münchener Ballungsraum eingeschlossen wurde, lag ein Fall mit AIDS definierender Erkrankung vor (2%). Aus der Analyse der ostdeutschen Zentren gehen 45 Fälle (19%) mit AIDS definierenden Erkrankungen hervor.

Im Falle einer Erstdiagnose im Krankenhaus lag der Anteil in München bei 20% (n=1) und in Ostdeutschland bei 39% (n=32). Ambulant lag der Anteil in Ostdeutschland bei 8% (n=11), während in München bei ambulanter Erstdiagnose kein Patient (n=0) eine AIDS-definierende Erkrankung bei Erstdiagnose aufwies.

Patienten mit bereits vorhandenen AIDS-definierenden Erkrankungen wiesen erwartungsgemäß einen sehr niedrigen mittleren CD4-Wert von 128/ μ l (95% KI, 81-175/ μ l) auf sowie eine sehr hohe Viruslast (386.656 Kopien/ml; 95% KI, 327.207-1.046.105 Kopien/ml) auf.

4.7 Risikogruppe MSM

4.7.1 CD4-Wert

Patienten mit dem Risikoprofil MSM (n=183) hatten in unserem Setting studienweit einen signifikant höheren CD4-Wert als die restlichen Patienten (447/ μ l, 95% KI 407-485 vs. 374/ μ l, 95% KI 321-427/ μ l; p=0,03).

Der Unterschied zwischen der Risikogruppe MSM und den restlichen Patienten in der CD4-Zellzahl besteht auch regional, innerhalb von Ostdeutschland und München (**Abbildung 16**).

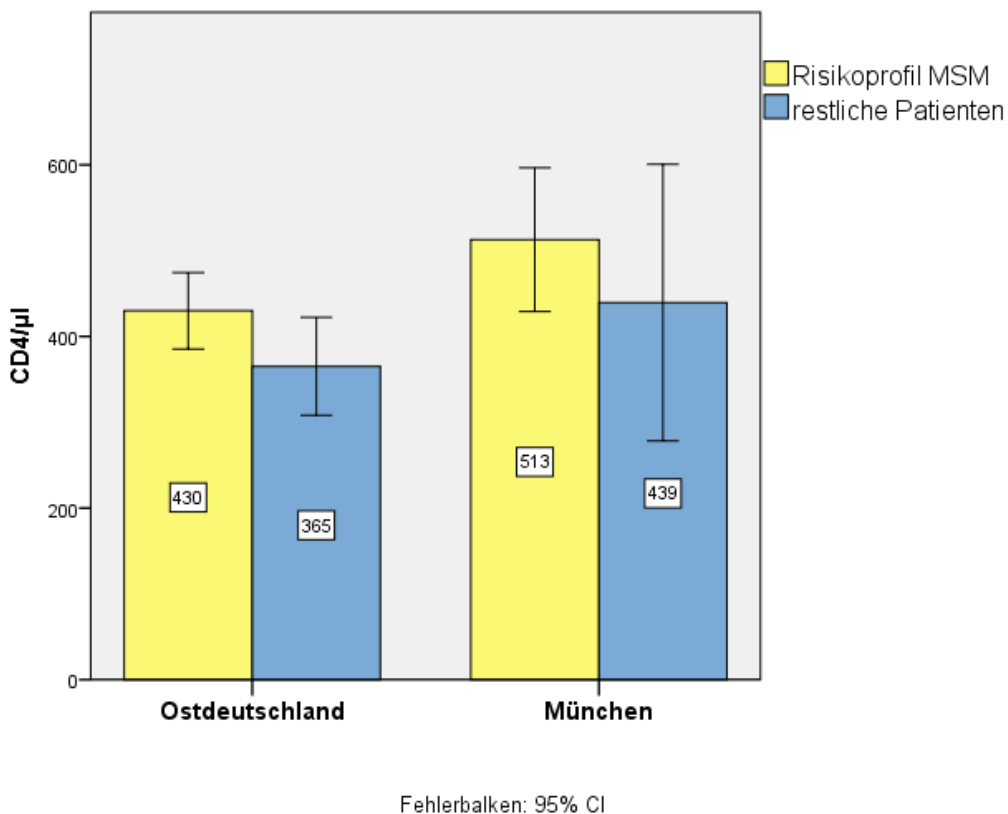


Abb. 16: Regionale Unterschiede des CD4-Wertes nach Risikoprofil (n=289)

4.7.2 Testende Einrichtung

Patienten mit der Risikogruppe MSM erhielten studienweit seltener ihre Diagnose im Krankenhaus. Außerdem wurde der Test häufiger von Einrichtungen wie der AIDS-Hilfe (5% vs. 0%) oder dem Gesundheitsamt (25% vs. 10%) initiiert als bei anderen Risikoprofilen (**Abbildung 17**).

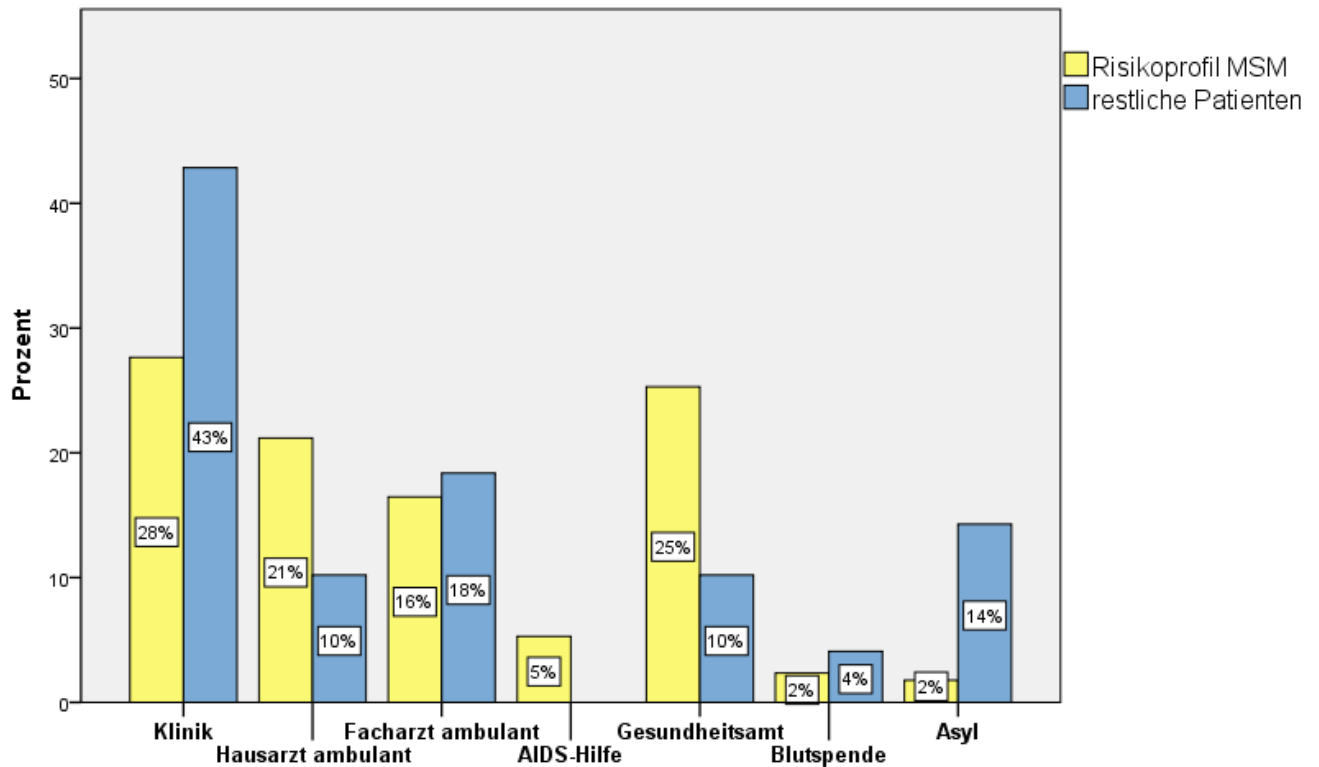


Abb. 17: testende Einrichtung bei Erstdiagnose, MSM vs. restliche Patienten (n=268)

4.7.3 Testindikation

Der für die Erstdiagnose ausschlaggebende HIV-Test wurde bei Patienten der Risikogruppe MSM deutlich häufiger auf Wunsch des Patienten durchgeführt als im restlichen Studienkollektiv (39% vs. 11%; siehe **Abbildung 18**).

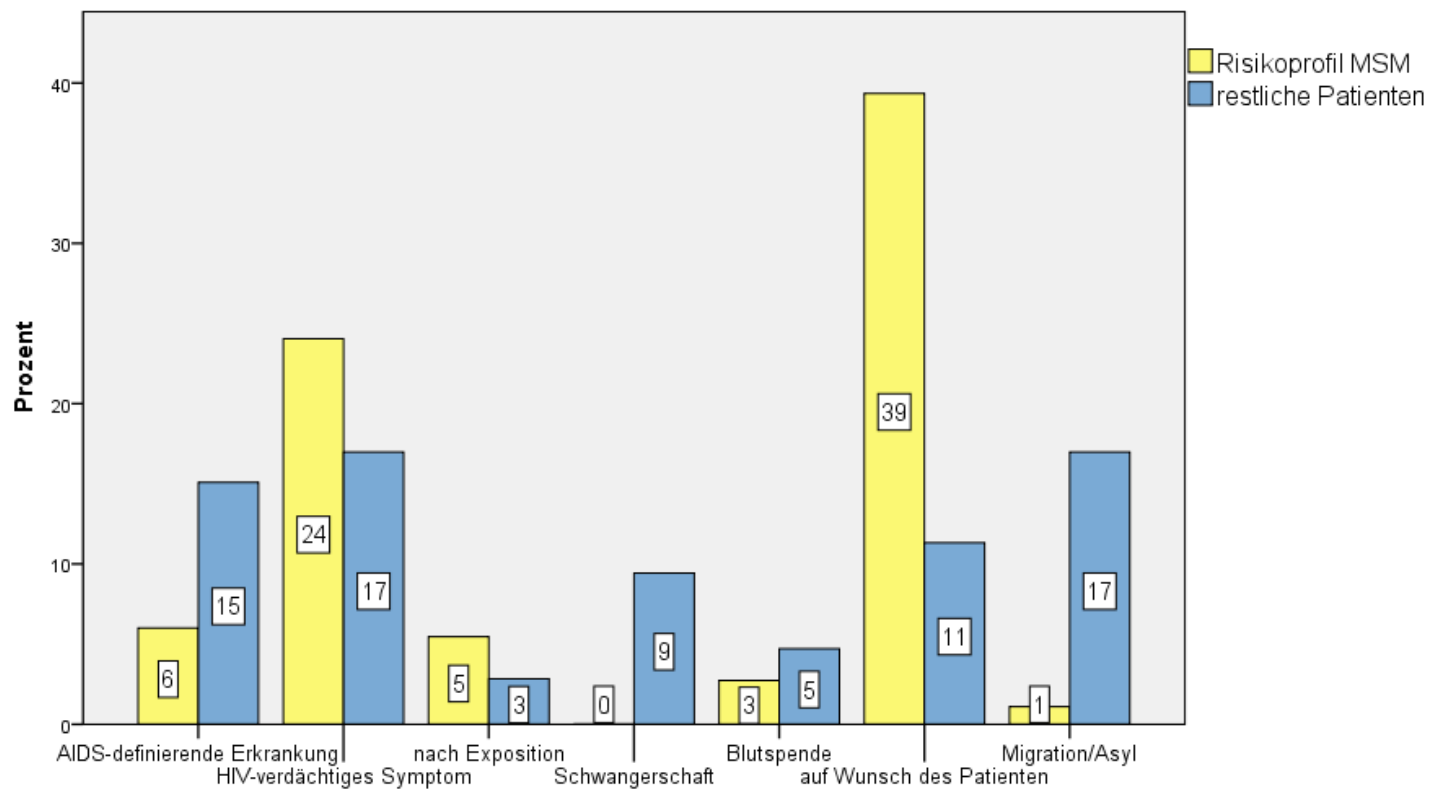


Abb. 18: Testindikation Risikogruppe MSM und restliche Patienten

5. Diskussion

5.1 Datensatz im Vergleich mit RKI-Daten

Die Prävalenz der HIV-Infektion in Deutschland lag 2014 mit 83.400 HIV-Positiven (Robert Koch Institut 2015a) im Bundesdurchschnitt bei 0,1%. Regional ist die Häufigkeit der HIV-Infektion sehr unterschiedlich. Vom RKI wird für 2014 in der deutschen Gesamtpopulation ein initialer CD4-Wert von 334 Zellen/ μ l (Median) bei Diagnosestellung angegeben, wobei jedoch nur 34% (1.197 von 3.525 Meldungen) der vom RKI angegebenen Neudiagnosen mit CD4-Wert erfasst und ausgewertet werden konnten (Robert Koch Institut 2015c). Nach telefonischer Rücksprache mit einem Mitarbeiter des RKI (Dr. rer. nat. Matthias an der Heiden am 12.03.2017) erfolgt die Angabe des CD4-Wertes bei Meldung einer Neudiagnose zum einen auf freiwilliger Basis, zum anderen fehlt der zu einer Meldung zugehörige Arztbogen teilweise auch gänzlich. Der darauf resultierende relativ geringe Anteil an Meldungen mit CD4-Wert wird in den Veröffentlichungen des RKI über multiple Imputation berücksichtigt (Robert Koch Institut 2016d). Unsere Studie erfasst deutschlandweit mit 289 neu diagnostizierten Patienten einen relevanten Anteil von 8,2% der Neudiagnosen insgesamt und einen Anteil von 24,14% der Fälle, die unter Einbeziehung des CD4-Wertes an das RKI gemeldet wurden. Dabei kann nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die Fälle, die in dieser Studie ausgewertet wurden, auch den RKI-Meldungen entsprechen. **Tabelle 5** zeigt den Anteil des Studienkollektivs an den vom RKI in 2014 erhobenen Fallzahlen pro Bundesland. Es wird deutlich, dass die vorliegende Studie bezüglich der Anzahl der Patienten den CD4-Datensatz des RKI in den ostdeutschen Bundesländern deutlich übersteigt und deshalb vor allem in den ostdeutschen Gebieten ein umfassenderes Bild des immunologischen Status bei Neudiagnose aufzeigen kann.

Tabelle 5: Fallzahlen RKI im Vergleich mit dem Studienkollektiv

Bundesland/ Großstadt	Prävalenz Ende 2013(Robert Koch Institut 2014)	Neudiagnosen 2014 laut RKI(Robert Koch Institut 2015c)	RKI- Meldungen mit CD4(Robert Koch Institut 2017)	Fallzahl Studie	Anteil an Pat. gesamt	Studie übersteigt RKI CD4- Datensatz um das
Thüringen	650; 0,03%	42	9	26	61,3%	3-fache
Sachsen	2.100; 0,05%	171	37	141	82,5%	4-fache
Sachsen- Anhalt	820; 0,04%	85	24	47	55,2%	2-fache
Meckl.- Vorpommern	640; 0,04%	62	11	25	40,3%	2-fache
München	k.A.	232	k.A.	50	21,6%	
Deutschland	83.400	3.525	1197 ²	289	8,2%	

5.1.1 Geschlechterverteilung

Mit 87% war die Mehrheit der studienweit erstdiagnostizierten Patienten männlich. Diese Beobachtung deckt sich prinzipiell mit der vorliegenden Literatur (Insight Start Study Group et al. 2015, May et al. 2014) als auch den RKI-Meldungen. Im Jahr 2014 lag der prozentuale Anteil an männlichen Patienten unter den RKI-Meldungen mit 82% jedoch etwas niedriger (Robert Koch Institut 2015a). Vorangegangene Studien zeigten keinen signifikanten Unterschied in Viruslast und CD4-Zellzahl zwischen den Geschlechtern (Cori et al. 2015, Natural History Project Working Group for the Collaboration of Observational 2014). Hinsichtlich des CD4-Wertes wurde dies durch unsere Datenauswertung bestätigt (Männer: 420 Zellen/ μ l; Frauen: 418 Zellen/ μ l). Die Viruslast lag jedoch in unserer Datenauswertung bei Männern signifikant höher (414.077 vs. 137.930 Kopien/ml; $p=0,001$). Der Anteil der *late presenter* (Frauen: 18%, Männer: 16%) und Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen (Frauen: 29%, Männer: 22%) unterschied sich zwischen den Geschlechtern nicht signifikant.

5.1.2 Altersverteilung

Im Median waren männliche Patienten zum 01.01.2015 34 Jahre alt, für Frauen lag das mediane Patientenalter bei 32 Jahren. Damit waren Studienpatienten in unserer Auswertung etwas jünger als Patienten der RKI-Meldungen aus dem Jahr 2014 mit im Median 37 Jahren bei Männern und 34 Jahren bei Frauen (Robert Koch Institut 2016b).

Patienten, die jünger als der Altersmedian (34 Jahre) waren, hatten studienweit durchschnittlich höhere CD4-Werte als Patienten, die älter als der Median waren (459 vs. 371 Zellen/ μ l). Dieser Unterschied ist mit $p=0,008$ signifikant. Jüngere Patienten hatten außerdem eine niedrigere Viruslast, wenngleich dies nicht signifikant war (333.000 vs. 434.000 Kopien/ml). Die Beobachtung, dass jüngere Patienten eine niedrigere Viruslast und eine höhere CD4-Zellzahl bei Neudiagnose aufweisen, wurde bereits in früheren Studien beschrieben (Natural History Project Working Group for the Collaboration of Observational 2014, Cori et al. 2015)

5.1.3 CD4-Werte

Der Anteil an Patienten mit CD4-Zellzahl $<200/\mu\text{l}$ lag mit studienweit 22,8% unter dem Anteil der RKI-Meldungen (31%, (Robert Koch Institut 2017)). Der Median des CD4-Wertes lag studienweit bei 388 Zellen/ μl . Das RKI erfasste basierend auf den eingegangenen Meldungen im Median einen CD4-Wert von 334 Zellen/ μl (Robert Koch Institut 2015c). Tendenziell lässt sich somit ein etwas besserer initialer immunologischer Status unserer Studienpatienten im Vergleich zum deutschlandweiten Datensatz des RKI ableiten. Da an das RKI im Jahr 2014 jedoch nur in 34% der Neudiagnosen ein CD4-Wert gemeldet wurde und der Studiendatensatz größtenteils Ostdeutschland repräsentiert (Robert Koch Institut 2015c), ist dieser Vergleich nur eingeschränkt möglich.

Vergleicht man den Anteil an Spätdiagnosen in den Bundesländern Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen, ergibt sich ein ähnliches Bild. 2014 lag laut RKI-Daten der Anteil an Patienten in diesen vier Bundesländern mit CD4-Zellzahl $<200/\mu\text{l}$ bei 28% (Robert Koch Institut 2017). Die vorliegende Studie weist diesbezüglich bei deutlich höherer Fallzahl (siehe Tabelle 5) einen Anteil von 24% an Patienten mit CD4-Wert $<200/\mu\text{l}$ auf.

5.1.4 Testende Einrichtung

Der Labornachweis einer HIV-Infektion ist in Deutschland laut Infektionsschutzgesetz §7 nichtnamentlich meldepflichtig. Die Meldung an das RKI erfolgt hierbei zunächst nicht durch den klinisch behandelnden Arzt, sondern durch das testende (oder testdurchführende) Labor entsprechend Infektionsschutzgesetz §8. Die Laborärzte haben jedoch in der Regel keine Informationen zur klinischen Situation des Patienten oder der CD4-Zellzahl, welche erst durch den behandelnden Arzt auf dem Meldebogen ergänzt wird. Der Meldebogen erfasst außerdem nicht, um welche Art Einrichtung es sich bei dem Zentrum handelt, in dem der positive Test durchgeführt wurde. Auf Basis der RKI-Meldungen lässt sich folglich nicht erkennen, in welcher Art der Einrichtung die Diagnose früher –mit konsekutiv besseren Immunstatus – gestellt wird.

In den ostdeutschen Bundesländern wurden die meisten HIV-Teste, die zur Neudiagnose führten, im Krankenhaus veranlasst. In diesem Setting liegen die CD4-Werte bei Diagnosestellung deutlich unter denjenigen, die in ambulanten Einrichtungen ermittelt wurden. Zudem stellte in unserer Studie eine AIDS-definierende Erkrankung, v.a. eine Candidiasis und Pneumocystis-Pneumonie, im Krankenhaus deutlich häufiger die Indikation für die Durchführung eines HIV-Tests dar. Hier gab es auch keine Unterschiede zu den Patienten aus München. Allerdings wurden in München die meisten Erstdiagnosen durch einen ambulant tätigen Hausarzt oder Facharzt gestellt.

Das Risiko für das Auftreten opportunistischer Erkrankungen steigt mit sinkender CD4-Zellzahl und zunehmender Viruslast (Hughes et al. 1997, Mellors et al. 1997). Das gehäufte Auftreten von „late presenter“ Patienten bei Diagnosestellung im Krankenhaus hat folglich einen schlechteren immunologischen Status und eine schlechtere Prognose dieser Patientengruppe zur Folge.

Der Vergleich mit den Patienten aus München zeigte eine insgesamt spätere Diagnose mit entsprechend schlechterer Prognose im ostdeutschen Raum. Dass in München deutlich mehr Tests auf Wunsch des Patienten durchgeführt wurden (40% (n=20) vs. 27% (n=64)), lässt sich möglicherweise nicht nur auf eine höhere Testbereitschaft des ärztlichen Personals sondern auch auf aufmerksamere und/oder aufgeklärtere Patienten, die sich ihres Risikos für eine HIV-Infektion bewusst sind, zurückführen.

Patienten mit dem Risikoprofil MSM hatten in unserem Setting studienweit einen signifikant höheren CD4-Wert als die restlichen Patienten. Außerdem wurden Patienten mit diesem Risikoprofil seltener im Krankenhaus diagnostiziert als Patienten mit einem anderen Risikoprofil.

Zusätzlich lag in der Risikogruppe MSM studienweit deutlich häufiger eine Eigeninitiative als Grund für den HIV-Test vor.

Die Ursachen für die spätere Testung durch niedergelassene Ärzte in Ostdeutschland sind spekulativ und Barrieren für eine Testung wurden im Fragebogen nicht separat erhoben, allerdings sind es in niedergelassenen Praxen vermutlich oft die Hürden des Aufklärungsgespräches und die erforderliche Dokumentation, die der Durchführung des

Testes im Wege stehen und eine frühzeitige Diagnose erschweren. Laut der vom RKI durchgeführten NENNER-Studie werden in Deutschland jährlich ca. 1,6 Mio HIV-Teste veranlasst, mit welchen pro Jahr ca. 3000 Neudiagnosen festgestellt werden können. Die Anzahl der Suchteste ist zwischen 2009 und 2011 jedoch rückläufig (2009:1,9 Mio/ 2011: 1,6 Mio.; (Robert Koch Institut 2015b)). Theoretisch sind in Deutschland jedoch insgesamt vier- bis fünfmal so viele HIV-Teste erforderlich, um eine vom RKI geschätzte Anzahl von 12.600 bisher unbekannten HIV-Infektionen diagnostizieren zu können (Robert Koch Institut 2015b).

Vor dem Hintergrund der erheblichen Konsequenzen von Diagnosen, die erst Jahre nach der stattgehabten Infektion erfolgen und oft durch niedrige CD4-Zellzahlen begleitet werden, sollte auch die bisher übliche Aufklärungspflicht für HIV-Teste überdacht werden.

Eine weitere Möglichkeit, die Anzahl nicht-diagnostizierter HIV-Infizierter in Deutschland zu senken, ist die Einführung von HIV-Tests für den Heimgebrauch. Dies würde Risikogruppen oder Menschen mit Risikokontakten ermöglichen, anonym Gewissheit über ihre Erkrankungssituation zu erlangen. Aufgrund des Infektionsschutzgesetzes ist jedoch die Behandlung HIV-Infizierter „im Rahmen der berufsmäßigen Ausübung der Heilkunde nur Ärzten gestattet. (...) Als Behandlung (...) gilt auch der direkte und indirekte Nachweis eines Krankheitserregers für die Feststellung einer Infektion oder übertragbaren Krankheit.“ (Infektionsschutzgesetz Paragraph 24). Diese als Arztvorbehalt bekannte Regelung ist in Bezug auf HIV auch dahingehend nicht mehr zeitgemäß, da es sich aufgrund der vielfältigen therapeutischen Möglichkeiten und folglich annähernd normalen Lebenserwartung nicht mehr um eine tödlich verlaufende Erkrankung handelt.

Frühere Studien haben gezeigt, dass die antiretrovirale Therapie HIV-positiver Patienten zu einer Verbesserung der individuellen Morbidität und Mortalität führt, wenn sie frühzeitig initiiert (d.h. bei CD4-Zellzahlen über 500/ μ l) werden kann und mit langfristig hoher Compliance eingesetzt wird (Insight Start Study Group et al. 2015). Daher gilt es, Hürden, die im klinischen Alltag die Durchführung eines HIV-Testes verzögern, abzubauen. Dazu gehört neben der Abschaffung der Aufklärungspflicht auch die sichere

Kostenübernahme des Testes durch die gesetzliche Krankenversicherung (entsprechend der Diagnostik von Hepatitis B und C oder Syphilis).

Seit 2006 zeigt sich – trotz des höheren Anteils von Patienten unter ART- eine unverändert hohe jährliche Neuinfektionsrate in Deutschland (Robert Koch Institut 2016b) Die Anzahl der Neudiagnosen zeigt sich mit zuletzt ansteigender Tendenz um 4,2% im Vergleich 2014 zu 2015 (3525 vs. 3.674; (Robert Koch Institut 2015c)) Aufgrund des großen Anteils an „late presenter“ Patienten, der unter den Neudiagnosen auch durch diese Studie aufgezeigt wurde, ist auch eine stärkere Implementierung der 2016 zugelassenen Präexpositionsprophylaxe (PrEP) zu prüfen. Die in England durchgeführte PROUD-Studie zeigt mit einer Senkung des Übertragungsrisikos um 86% eine große Effektivität in der Reduzierung der Neuinfektionen bei Risikopatienten (McCormack et al. 2016). Für viele Menschen mit Risikoverhalten (z.B. Sexarbeiter, Drogenkonsumenten) ist die PrEP mit ca. 50€/Monat ein erheblicher Kostenfaktor. Aus diesem Grund ist auch hier eine Kostenübernahme durch die GKV für Medikamente sowie die ärztliche Begleitung mit Laboruntersuchungen zur Reduzierung von Neuinfektionen- und damit einer Transmissionsrisikoreduzierung für die gesamte Gesellschaft- unabdinglich.

5.2 Limitationen

In München wurden die meisten reaktiven HIV-Teste in ambulanten Hausarzt- oder Facharztpraxen durchgeführt (je 27% und n=14), jedoch nur 12% (n=6) im Krankenhaus. Diese Beobachtung könnte durch einen methodischen Bias verursacht sein, weil die Datenerhebung in unserer Studie ausschließlich in ambulanten Münchner HIV-Schwerpunktpraxen erfolgt ist. Dem widerspricht jedoch die Tatsache, dass in ambulanten HIV-Schwerpunktpraxen auch jene Patienten angebunden und dauerhaft versorgt werden, die zuvor durch eine andere Einrichtung positiv getestet wurden – also auch nach initialer Diagnosestellung im Krankenhaus. Allerdings fehlen in unserer Kohorte westdeutsche Einrichtungen anderen Typs (Krankenhäuser, Blutspenden, Gesundheitsämter) und die Münchener Zentren allein sind für Westdeutschland auch nicht repräsentativ.

In Folge des retrospektiven, multizentrischen Studiendesigns wurde die Erhebung sowohl von Viruslast als auch CD4-Zellzahl durch unterschiedliche Labore in Deutschland ausgeführt. Bedingt durch unterschiedliche Testverfahren ist die Vergleichbarkeit der einzelnen Messwerte möglicherweise eingeschränkt.

Die CD4-Zellzahl ist nicht nur von der Dauer der HIV-Infektion abhängig, sondern kann auch durch andere, in der Studie nicht abgefragte Größen beeinflusst werden. Beispielsweise bewirkt eine Lues Co-Infektion ein Absinken der CD4-Zellzahl und ein Ansteigen der Viruslast beim HIV-Patienten (Palacios et al. 2007). Auch kürzlich durchgeführte Impfungen können zu einem temporären Ansteigen der Viruslast führen, wurden im eingesetzten CRF jedoch nicht erfasst (Kolber et al. 2002).

6. Schlussfolgerungen

Die Studie zeigt einen erheblichen Unterschied des immunologischen Status bei Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Art der Einrichtung, in der der Test durchgeführt wurde und der Testindikation. Dies hat einen relevanten Einfluss auf die Lebenserwartung des Patienten sowie die Dynamik der HIV-Inzidenz, da noch nicht behandelte Patienten das Virus effizient übertragen können.

Frühzeitig gestellte Diagnosen sind die Grundlage für einen frühen Therapiebeginn. Dies ist mit weniger Krankenhausaufenthalten und einer optimistischeren Prognose assoziiert (Insight Start Study Group et al. 2015).

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass das Angebot von AIDS-Hilfen und Gesundheitsämtern ausgebaut werden sollte, da hier die Diagnose zwar sehr früh gestellt wird, dieses Angebot jedoch unzureichend genutzt wird. Außerdem sollte das Bewusstsein für die Bedeutung verspäteter Diagnosen in den Risikogruppen geschärft werden.

Die Auswertung dieser Datenerhebung ergibt, dass der immunologische Status von neudiagnostizierten HIV-Patienten stark von der testdurchführenden Einrichtung abhängig ist. Um dies zukünftig deutschlandweit in einem größeren epidemiologischen Setting beobachten und auswerten zu können, wäre eine Erweiterung des HIV-Meldebogens um die Art der testdurchführenden Einrichtung sinnvoll. Anhand dieser Daten könnten diejenigen Institutionen, welche die effektivsten Wege der HIV-Testung praktizieren, gezielt gefördert werden. Dies würde auch zum schnelleren Erreichen des 90-90-90-Ziels (90% aller Infizierten sollen diagnostiziert werden, 90% aller Diagnostizierten mit ART therapiert werden und 90% aller Therapierten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze haben) von UNAIDS beitragen.

7. Literatur- und Quellenverzeichnis

Antiretroviral Therapy Cohort C. 2007. Importance of baseline prognostic factors with increasing time since initiation of highly active antiretroviral therapy: collaborative analysis of cohorts of HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 46 (5):607-615.

Baron S, Poast J, Richardson CJ, Nguyen D, Cloyd M. 2000. Oral transmission of human immunodeficiency virus by infected seminal fluid and milk: a novel mechanism. *J Infect Dis*, 181 (2):498-504.

Castro KG, Lieb S, Jaffe HW, Narkunas JP, Calisher CH, Bush TJ, Witte JJ. 1988. Transmission of HIV in Belle Glade, Florida: lessons for other communities in the United States. *Science*, 239 (4836):193-197.

Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, Laurent AG, Dauguet C, Katlama C, Rouzioux C, et al. 1986. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*, 233 (4761):343-346.

Cori A, Pickles M, van Sighem A, Gras L, Bezemer D, Reiss P, Fraser C. 2015. CD4+ cell dynamics in untreated HIV-1 infection: overall rates, and effects of age, viral load, sex and calendar time. *AIDS*, 29 (18):2435-2446.

Deutsche AIDS-Gesellschaft 2017. 11.12.2017. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV_Infektion.pdf.

Draenert R. 2016. Pathophysiologie der HIV-Infektion. HIV 2016/17. Medizin Fokus Verlag, 23-41.

ECDC. 2010. HIV testing: Increasing uptake and effectiveness in the European Union Evidence synthesis for Guidance on HIV testing. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/101129_GUI_HIV_testing.pdf.

Ganser-Pornillos BK, Yeager M, Sundquist WI. 2008. The structural biology of HIV assembly. *Curr Opin Struct Biol*, 18 (2):203-217.

Gilbert MT, Rambaut A, Wlasiuk G, Spira TJ, Pitchenik AE, Worobey M. 2007. The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104 (47):18566-18570.

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A. 1981. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*, 305 (24):1425-1431.

Hamouda O, Marcus U, Voss L, Kollan C. 2007. [Epidemiology of HIV infections in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 50 (4):399-411.

Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, Schmitt JM, Carey K, Koziol DE, Lane HC, Fedio J, Saah AJ. 1990. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Ann Intern Med*, 113 (10):740-746.

Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, Bremer JW, Elbeik T, Erice A, Kuritzkes DR, Scott WA, Spector SA, Basgoz N, Fischl MA, D'Aquila RT. 1997. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med*, 126 (12):929-938.

Infektionsschutzgesetz Paragraph 24. 2000. Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 4 Absatz 20 des Gesetzes vom 18. Juli 2016 (BGBl. I S. 1666) geändert worden ist

Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fatkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN, Neaton JD. 2015. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*, 373 (9):795-807.

Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, Glock JA, Jayaweera D, Miller N, Dickinson GM. 2002. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS*, 16 (4):537-542.

Lodi S, Phillips A, Touloumi G, Geskus R, Meyer L, Thiebaut R, Pantazis N, Amo JD, Johnson AM, Babiker A, Porter K, EuroCoord CCI. 2011. Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 Cells/mm³: assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clin Infect Dis*, 53 (8):817-825.

Marcus U. 2000. Risiken und Wege der HIV-Übertragung. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, 6•2000:449-458.

Marx JL. 1982. New disease baffles medical community. *Science*, 217 (4560):618-621.

Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, Wormser G, Brettman L, Lange M, Murray HW, Cunningham-Rundles S. 1981. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med*, 305 (24):1431-1438.

May MT, Gompels M, Delpech V, Porter K, Orkin C, Kegg S, Hay P, Johnson M, Palfreeman A, Gilson R, Chadwick D, Martin F, Hill T, Walsh J, Post F, Fisher M, Ainsworth J, Jose S, Leen C, Nelson M, Anderson J, Sabin C, Study UKCHC. 2014. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS*, 28 (8):1193-1202.

McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, Sullivan AK, Clarke A, Reeves I, Schembri G, Mackie N, Bowman C, Lacey CJ, Apea V, Brady M, Fox J, Taylor S, Antonucci S, Khoo SH, Rooney J, Nardone A, Fisher M, McOwan A, Phillips AN, Johnson AM, Gazzard B, Gill ON. 2016. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*, 387 (10013):53-60.

McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. 2010. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol*, 10 (1):11-23.

Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, Kingsley LA, Todd JA, Saah AJ, Detels R, Phair JP, Rinaldo CR, Jr. 1997. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*, 126 (12):946-954.

Natural History Project Working Group for the Collaboration of Observational HIV/EI/E. 2014. Factors associated with short-term changes in HIV viral load and CD4(+) cell count in antiretroviral-naive individuals. *AIDS*, 28 (9):1351-1356.

Palacios R, Jimenez-Onate F, Aguilar M, Galindo MJ, Rivas P, Ocampo A, Berenguer J, Arranz JA, Rios MJ, Knobel H, Moreno F, Ena J, Santos J. 2007. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 44 (3):356-359.

Phillips A, Pezzotti P, Collaboration C. 2004. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS*, 18 (1):51-58.

Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, Rono K, Maganga L, Nitayaphan S, Kroon E, Sawe FK, Sinei S, Sriplienchan S, Jagodzinski LL, Malia J, Manak M, de Souza MS, Tovanabutra S, Sanders-Buell E, Rolland M, Dorsey-Spitz J, Eller MA, Milazzo M, Li Q, Lewandowski A, Wu H, Swann E, O'Connell RJ, Peel S, Dawson P, Kim JH, Michael NL, Team RVS. 2016. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. *N Engl J Med*, 374 (22):2120-2130.

Robert Koch Institut. 2012. Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland, Stand Ende 2012. *Epidemiologisches Bulletin*, 47:470.

Robert Koch Institut 2015. 13.09.2015. HIV/AIDS-Eckdaten in Deutschland und den Bundesländern

http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/Eckdaten.html.

Robert Koch Institut. 2015a. Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland, Stand Ende 2014. *Epidemiologisches Bulletin*, 45/2015.

Robert Koch Institut. 2015b. „HIV-Nennerstudie“: Online Laborbefragung zur Bestandsaufnahme der HIV-Diagnostik in Deutschland 2011. Epidemiologisches Bulletin, 07/2015.

Robert Koch Institut. 2015c. HIV-Diagnosen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin, 27/2015.

Robert Koch Institut. 2015d. HIV, Hepatitis B und C bei injizierenden Drogengebrauchenden in Deutschland – Ergebnisse der DRUCK-Studie des RKI. Epidemiologisches Bulletin, 22/2015.

Robert Koch Institut 04.03.2017. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/Eckdaten.html.

Robert Koch Institut. 2016b. HIV-Jahresbericht 2015. Epidemiologisches Bulletin, 38/2016.

Robert Koch Institut. 2016c. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015 https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahresstatistik_2015.pdf?__blob=publicationFile:

Robert Koch Institut. 2016d. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin, 45/2016.

Robert Koch Institut. 2017. Unveröffentlichte Daten und Schätzungen zu Neudiagnosen 2013-2015

Rockstroh JK. 2016. Einleitung. HIV 2016/17. Medizin Fokus Verlag, 1-15.

Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, Burchell AN, Cohen M, Gebo KA, Gill MJ, Justice A, Kirk G, Klein MB, Korthuis PT, Martin J, Napravnik S, Rourke SB, Sterling TR, Silverberg MJ, Deeks S, Jacobson LP, Bosch RJ, Kitahata MM, Goedert JJ, Moore R, Gange SJ, North American ACCoR, Design of the IeDEA. 2013.

Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. PLoS One, 8 (12):e81355.

Schacker T. 1996. Primary HIV infection. STEP Perspect, 8 (1):12-14.

Schmidt A, Marcus U. 2013. Defizite in den Angeboten zur STI-Diagnostik für Männer mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten in deutschsprachigen Städten. Bundesgesundheitsblatt, 12/2013.

Schulz C, Selgrad M, Färber J, Körber S, Schlüter D, Malfertheiner P. 2015. Hohe Zahl an HIV-Spätdiagnosen in Sachsen-Anhalt. Ärzteblatt Sachsen-Anhalt, 26:27-29.

UNAIDS Global Aids Update 2016
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf.

UNAIDS 18.02.2018. Global Aids Update 2017
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf


WHO. 2007. Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities


Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, Haselkorn T, Kunstman K, Bunce M, Muyembe JJ, Kabongo JM, Kalengayi RM, Van Marck E, Gilbert MT, Wolinsky SM. 2008. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. Nature, 455 (7213):661-664.

Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. 1998. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. Nature, 391 (6667):594-597.

Anhang

eCRF Seite 1

ZKSJ0090 – HIV		RKI-Code des Probanden _____	Visite 1
 Universitätsklinikum Jena <small>Zentrum für Klinische Studien</small>		(3. Buchstabe des Vornamens + Anzahl der Buchstaben Vornamens, 3. des Buchstabe des Nachnamens + Anzahl der Buchstaben des Nachnamens)	
Zentrum			
Einschließendes Zentrum _____			
Erstvorstellung im Zentrum _____ <div style="display: flex; justify-content: space-around;"><div>Tag</div><div>Monat</div><div>Jahr</div></div>			
Datum der Erhebung			
Datum der Erhebung _____ <div style="display: flex; justify-content: space-around;"><div>Tag</div><div>Monat</div><div>Jahr</div></div>			
Demographische Daten			
Geburtsjahr _____ <div style="text-align: center;">Jahr</div>			
Geschlecht <input type="checkbox"/> 1 männlich <input type="checkbox"/> 2 weiblich			
Größe _____ cm			
Gewicht _____ kg			
PLZ _____			
Geburt im Ausland <input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja Falls ja, in welchem Land			
<div style="display: flex; justify-content: flex-end;"><div><input type="checkbox"/> 1 Afghanistan <input type="checkbox"/> 2 Benin <input type="checkbox"/> 3 China <input type="checkbox"/> 4 Eritrea <input type="checkbox"/> 5 Guinea-Bissau <input type="checkbox"/> 6 Irak <input type="checkbox"/> 7 Russland <input type="checkbox"/> 8 Syrien <input type="checkbox"/> 9 Ukraine <input type="checkbox"/> 10 Sonstige</div></div>			
Aufenthalt in Deutschland seit _____ <div style="display: flex; justify-content: flex-end;"><div>Monat</div><div>Jahr</div></div>			

ZKSJ0090 – HIV  Universitätsklinikum Jena <small>Zentrum für Klinische Studien</small>	RKI-Code des Probanden _____ <small>(3. Buchstabe des Vornamens + Anzahl der Buchstaben Vornamens, 3. des Buchstabe des Nachnamens + Anzahl der Buchstaben des Nachnamens)</small>	Visite 1
--	--	-----------------

HIV-Test

HIV Erstnachweis (ELISA) (Datum)	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="margin: 0 5px;">.</div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="margin: 0 5px;">.</div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="margin: 0 5px;">.</div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small; margin-top: 2px;"> Tag Monat Jahr </div>
-------------------------------------	--

Wer hat den HIV-Test veranlasst? <small>(nur eine Auswahl möglich)</small>	<input type="checkbox"/> 1 Klinik <input type="checkbox"/> 2 Hausarzt <input type="checkbox"/> 3 Facharzt ambulant <input type="checkbox"/> 4 AIDS-Hilfe <input type="checkbox"/> 5 Gesundheitsamt <input type="checkbox"/> 6 Blutspende <input type="checkbox"/> 7 Zentrale Aufnahmestelle für Asylbewerber <input type="checkbox"/> 8 Sonstige _____ <input type="checkbox"/> 9 unbekannt
Warum wurde der HIV-Test veranlasst? <small>(nur eine Auswahl möglich)</small>	<input type="checkbox"/> 1 AIDS-definierende Erkrankung <input type="checkbox"/> 2 HIV-verdächtiges Symptom Falls ja, welches? _____ <input type="checkbox"/> 3 nach Exposition <input type="checkbox"/> 4 Schwangerschaft <input type="checkbox"/> 5 Blutspende <input type="checkbox"/> 6 auf Wunsch des Patienten <input type="checkbox"/> 7 Routineuntersuchung bei Migration/Asylantrag <input type="checkbox"/> 8 Sonstige _____ <input type="checkbox"/> 9 unbekannt
Wie wurde der Patient auf das Zentrum (die Klinik- ambulanz, die Praxis) aufmerksam? <small>(nur eine Auswahl möglich)</small>	<input type="checkbox"/> 1 Empfehlung von Freunden/anderen Patienten <input type="checkbox"/> 2 Empfehlung des überweisenden Arztes <input type="checkbox"/> 3 Internet Falls ja, <input type="checkbox"/> 1 Website des Zentrums <div style="margin-left: 150px;"><input type="checkbox"/> 2 Soziale Netzwerke/Bewertungsportale</div> <input type="checkbox"/> 4 Gesundheitsamt oder andere soziale/öffentliche Einrichtung <input type="checkbox"/> 5 AIDS-Hilfe <input type="checkbox"/> 6 Versicherungs- oder andere Agentur <input type="checkbox"/> 7 Sonstige _____ <input type="checkbox"/> 9 unbekannt

Diagnose

Befunddatum von CD4 und HIV-VL initial	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="margin: 0 5px;">.</div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="margin: 0 5px;">.</div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="margin: 0 5px;">.</div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 20px; margin-right: 5px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small; margin-top: 2px;"> Tag Monat Jahr </div>
Initiale CD4-Zellen	_____ / μ l
Anteil der CD4-Zellen	_____ %
Initiale Viruslast	_____ Kopien/ml
AIDS-definierende Erkrankungen bei Diagnose <small>(Mehrfachnennungen möglich)</small>	<input type="checkbox"/> 0 keine <input type="checkbox"/> 1 Pneumocystis Pneumonie <input type="checkbox"/> 2 zerebrale Toxoplasmose <input type="checkbox"/> 3 Candidiasis <input type="checkbox"/> 4 Kaposi-Sarkom <input type="checkbox"/> 5 rezidivierende Pneumonien <input type="checkbox"/> 6 Lymphom <input type="checkbox"/> 7 Sonstige _____
Risikoprofil <small>(Mehrfachnennungen möglich)</small>	<input type="checkbox"/> 1 Männer, die Sex mit Männern haben <input type="checkbox"/> 2 Hochprävalenzland <input type="checkbox"/> 3 heterosexuelles Transmissionsrisiko <input type="checkbox"/> 4 intravenös Drogenabhängige <input type="checkbox"/> 5 prä- oder perinatale Infektion <input type="checkbox"/> 9 unbekannt

Abbildungsverzeichnis

<u>Abb. 1:</u>	Aufbau und Replikationszyklus des HI-Virus.....	11
<u>Abb. 2:</u>	Testende Einrichtung bei Erstdiagnose im Vergleich Ostdeutschland/München.....	25
<u>Abb. 3:</u>	Testende Einrichtung bei Erstdiagnose im Vergleich Ostdeutschland/München.....	26
<u>Abb. 4:</u>	Testende Einrichtung bei Erstdiagnose.....	26
<u>Abb. 5:</u>	Boxplot, CD4-Zellzahl bei Erstdiagnose im Krankenhaus vs. ambulant.....	27
<u>Abb. 6:</u>	CD4-Zellzahl nach testdurchführender Einrichtung.....	28
<u>Abb. 7:</u>	CD4-Zellzahl nach testdurchführender Einrichtung im Vergleich Ost/West.....	29
<u>Abb. 8:</u>	Boxplot, CD4-Zellzahl bei Diagnosen in München vs. Ostdeutschland abhängig vom Testort.....	30
<u>Abb. 9:</u>	Viruslast bei Erstdiagnose im Krankenhaus vs. ambulant.....	31
<u>Abb. 10:</u>	Viruslast bei Diagnose in München vs. Ostdeutschland abhängig vom Testort	33
<u>Abb. 11:</u>	Testindikation im Vergleich Ostdeutschland vs. München.....	34
<u>Abb. 12:</u>	CD4-Zellzahl mit 95%-Konfidenzintervall in Abhängigkeit von der Testindikation.....	35
<u>Abb. 13:</u>	Anteil an Patienten mit CD4 < 200/μl.....	36
<u>Abb. 14:</u>	Anteil an Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen.....	37
<u>Abb. 15:</u>	CD4-Wert Risikogruppe MSM vs. restliche Patienten.....	38
<u>Abb. 16:</u>	testende Einrichtung bei Erstdiagnose, MSM vs. restliche Patienten.....	39

<u>Abb. 17:</u>	Regionale Unterschiede des CD4-Wertes nach Risikoprofil.....	40
<u>Abb. 18:</u>	Testindikation Risikogruppe MSM und restliche Patienten.....	41

Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1:</u>	Anzahl und immunologischer Status der Neudiagnosen nach Bundesland aus den Veröffentlichungen des RKI.....	14
<u>Tabelle 2:</u>	Geschlechterverteilung (relativ und absolut) und Altersverteilung nach Bundesland.....	21
<u>Tabelle 3:</u>	Übersicht CD4-Werte und Viruslast des Studienkollektives.....	23
<u>Tabelle 4:</u>	Studienteilnehmer mit Geburtsort im Ausland.....	24
<u>Tabelle 5:</u>	Fallzahlen RKI im Vergleich mit dem Studienkollektiv.....	43

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Benjamin Schleenvoigt, Mathias Pletz, Christian Schulz, Andre Scherag, Vladimir Patchev

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

Lebenslauf

1991-2018

Allgemeine Angaben

Name	Markus Sellmann
Adresse	Ludwig-Renn-Straße 33, 12679 Berlin
Geburtsdatum	23.01.1991
Geburtsort	Mühlhausen
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch
Vater	Roland Sellmann
Mutter	Silke Sellmann, geb. Hädrich
Kinder	Emilia Sellmann

Ausbildung

1997-1999	Grundschule Bad Salzungen
1999-2001	Grundschule Gumpelstadt
2001-2007	Herzog-Georg-Gymnasium Bad Liebenstein
2007-2009	Dr. Sulzberger-Gymnasium Bad Salzungen
2009-2010	Wehrpflicht als Sanitäter im Standort Kempten und Schwarzenborn
2010	Beginn des Studiums der Zahnmedizin
2012	Vorphysikum
2013	Physikum
2016	Staatsexamen, Erhalt der Approbation als Zahnarzt

Beruf

2016- heute	Tätigkeit als Vorbereitungsassistent in der Hellersdorfer Niederlassung des MVZ MeinDentist
-------------	--

Danksagung

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Mathias Pletz und Dr. Benjamin Schleenvoigt für die Überlassung des Themas und die stetige, hilfreiche Unterstützung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei Erstellung des Manuskriptes.

Mein Dank gilt auch dem Zentrum für Klinische Studien des Universitätsklinikums Jena für das Datenmanagement und Professor André Scherag für die statistische Beratung.

Außerdem danke ich meiner Frau Aileen Sellmann für ihre Aufmunterung in schwierigeren Phasen und weil sie mir durch Entlastung im Alltag die zeitlichen Freiräume für dieses Projekt geschaffen hat.